



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

**DINÁMICA DE LA MALARIA EN KARUZI, BURUNDI 1997–2003:
DESCRIPCIÓN DE LA EPIDEMIA DE 2000–2001 Y CREACIÓN
DE MODELOS PREDICTIVOS DE INCIDENCIA A TRAVÉS DE
LA ASOCIACIÓN CON VARIABLES MEDIOAMBIENTALES**

TESIS DOCTORAL

ALBERTO GÓMEZ ELIPE

MADRID 2007



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

**DINÁMICA DE LA MALARIA EN KARUZI, BURUNDI 1997–2003:
DESCRIPCIÓN DE LA EPIDEMIA DE 2000–2001 Y CREACIÓN
DE MODELOS PREDICTIVOS DE INCIDENCIA A TRAVÉS DE
LA ASOCIACIÓN CON VARIABLES MEDIOAMBIENTALES**

TESIS DOCTORAL

ALBERTO GÓMEZ ELIPE

agomez.elipe@gmail.com

DIRECTOR

Profesor Dr. D. ÁNGEL ANTONIO OTERO PUIME

MADRID 2007

*A la memoria de Miriam Gómez Garcerán,
ejemplo de grandeza humana y de lucha
en favor de la vida y del bienestar de los demás*

*A Pablo, Dori, Paloma, Ricardo, Pablo, Ado y Jorge
ellos son los cimientos de mi vida*

*A Patricia, Nicolás, Silvia e Ignacio,
ellos son el motor de mi vida*

*A los niños y mujeres pobres de África,
verdaderos héroes de nuestro tiempo*

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento y mi deuda con el Dr. Ángel Otero; él me dio la primera oportunidad para introducirme en el mundo de la investigación, en el CUSP, en el año 1999. Desde entonces ha tutorizado mi formación de postgrado en la Universidad Autónoma de Madrid, que ha culminado con la presentación de esta memoria de investigación. Sin su proximidad y comprensión este trabajo no hubiera visto la luz.

El Dr. Juan Garay Amores, me enseñó las primeras herramientas para llevar a cabo un trabajo de investigación de calidad, entre las que considero como más importantes la observación crítica y el no perder de vista el sufrimiento de los seres humanos a los que deseas aliviar con tu estudio. A él debo mucho en esta memoria: la idea inicial del estudio, la estructura de la metodología, su lectura crítica, pero sobre todo, su capacidad para estimularme a continuar el trabajo en momentos de desánimo. Su presencia y sus palabras siempre han sido un soplo de aire fresco, como corresponde a un gran profesional, un gran amigo y una gran persona. Gracias hoy y siempre.

He de manifestar mi gratitud al Dr. Michel van Herp, de Médicos Sin Fronteras–Bélgica, que compartió conmigo los datos fundamentales sobre los que comenzar a trabajar. Sus comentarios fueron cruciales para dar cuerpo a todo el estudio.

Mi agradecimiento especial al Profesor Armando Aguirre Jaime, de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria en Tenerife, quien me ha regalado parte de su tiempo de trabajo y de ocio, que considero impagable. La profundidad de su saber en torno a la epidemiología de las enfermedades infecciosas y al análisis de series temporales, hace de esta memoria un trabajo con un valor añadido que no hubiera tenido sin su contribución.

Las Drs. Felicitas Ibáñez y María V. T. han estado a mi lado en algunos de los momentos más difíciles de todo el proceso de creación de la memoria, apoyándome desde el punto de vista humano y profesional; es por ello por lo que expreso aquí mi agradecimiento hacia ellas.

Los Drs. Javier Mena Martín y Luis Ángel Domínguez Quintero han contribuido a este trabajo con valiosos comentarios acerca del planteamiento general del estudio y con una lectura crítica del manuscrito final. Gracias por compartir conmigo vuestra experiencia.

La antropóloga Patricia Dios de Molina revisó el texto definitivo, aportando frescura y ligereza al documento, y haciéndolo más coherente y fácil de leer. Además de mi compañera sentimental y amiga, Patricia supone para mí un estímulo intelectual y humano constante, y hace que, en general, la vida sea más sencilla. Nunca podré agradecerle con palabras el enriquecimiento que aporta caminar a su lado y el amor que despierta en todas mis acciones.

De nuevo, a todos ellos, muchas gracias.

Alberto Gómez Elipe
Madrid, 23 de Septiembre de 2007

CONTENIDOS

Índice Detallado.....	iii
Siglas y Acrónimos.....	vii
Relación de Figuras.....	ix
Relación de Tablas.....	xi
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
4. RESULTADOS.....	85
5. DISCUSIÓN.....	127
6. CONCLUSIONES.....	143
RESUMEN / SUMMARY.....	147
REFERENCIAS.....	151
ANEXOS.....	163
APÉNDICE: ARTÍCULO PUBLICADO.....	179

ÍNDICE DETALLADO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 LA MALARIA: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.....	3
1.1.1 Breve reseña histórica.....	3
1.1.2 Estado actual de la malaria en el mundo.....	5
1.1.3 Impacto económico y social de la malaria.....	5
1.1.4 Re-emergencia global de la malaria.....	13
1.1.5 Programas de control de la malaria.....	14
1.1.6 Desafíos para el futuro a corto y medio plazo.....	17
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALARIA.....	20
1.2.1 Frecuencia y distribución geográfica.....	20
1.2.2 Ciclo biológico (parásito, mosquito, hombre).....	20
1.2.3 Determinantes de la transmisión. Tipos epidemiológicos de malaria.....	22
1.3 EPIDEMIAS DE MALARIA.....	30
1.3.1 Definición – concepto.....	30
1.3.2 Historia.....	31
1.3.3 Clasificación de las epidemias de malaria. Elementos determinantes en la producción de epidemias de malaria.	33
1.3.4 Impacto de las epidemias de malaria en PBR.....	36
1.4 VARIABLES MEDIOAMBIENTALES Y EPIDEMIAS DE MALARIA.....	39
1.4.1 Clima y salud.....	39
1.4.2 Clima y malaria.....	40
1.4.3 Relación entre variables climáticas y epidemias de malaria.....	41
1.5 SISTEMAS DE INFORMACIÓN GEOGRÁFICA (SIG).....	43
1.5.1 Tipos de Sistemas de Información Medioambiental (SIMA).....	44
1.5.2 Aplicación en el campo de la epidemiología de enfermedades transmisibles.....	46
1.5.3 Utilidad en la vigilancia y control de la malaria.....	50
1.6 PREDICCIÓN Y DETECCIÓN DE EPIDEMIAS DE MALARIA.....	51
1.6.1 Importancia de la predicción y detección de epidemias.....	52
1.6.2 El papel de los SIG: Medición de Variables Medio-Ambientales (VMA) a través de satélites orbitales.....	55
1.6.3 Modelos de predicción y detección de epidemias de malaria.....	56
1.6.4 Estado actual de la predicción de epidemias mediante VMA.....	61
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
3.1 ÁREA DE ESTUDIO.....	71
3.2 TIPO DE ESTUDIO.....	72
3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO	72
3.4 VARIABLES DE ESTUDIO.....	72
3.4.1 Variables epidemiológicas.....	72
3.4.2 Variables medioambientales.....	73
3.5 FUENTES DE DATOS.....	75
3.6 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	76
3.7 PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES DE SATÉLITE.....	78
3.8 PROCESAMIENTO DE LAS SERIES TEMPORALES	79
3.8.1 Bases epidemiológicas del modelo de predicción.....	79
3.8.2 Bases matemáticas para la modelación.....	80
3.8.3 Procesamiento de las series temporales: creación de modelos.....	81
3.9 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA GENERAL.....	83
4. RESULTADOS.....	85
4.1 DESCRIPCIÓN DE LA EPIDEMIA DE KARUZI 2000–2001.....	87
4.1.1 Magnitud.....	87
Morbilidad (notificación de nuevos casos).....	87
Mortalidad y Letalidad.....	90
Índice Epidémico.....	91
4.1.2 Distribución temporal de la epidemia.....	94
Umbral epidémico mensual de morbilidad global.....	94
Umbral epidémico semanal de morbilidad global.....	95
Evolución de la morbilidad hospitalaria.....	96
Evolución de la mortalidad.....	96
Evolución de la letalidad.....	97
4.1.3 Distribución poblacional de la epidemia.....	98
Morbilidad global.....	98
Morbilidad hospitalaria de casos de malaria complicada y severa.....	99
Mortalidad global.....	100
Mortalidad hospitalaria.....	100
4.1.4 Distribución geográfica de la epidemia.....	102
Morbilidad global.....	103
Morbilidad de casos de malaria complicada y severa.....	104
Mortalidad global.....	104

4.1.5 Relación entre la distribución geográfica, temporal y poblacional de las variables.....	105
Relación entre distribución geográfica y poblacional.....	105
Relación entre distribución geográfica y temporal.....	107
Relación entre distribución poblacional y temporal.....	111
Relación entre distribución geográfica, temporal y poblacional.....	113
4.2 DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE TASA DE INCIDENCIA DE MALARIA Y DE LAS VMA PARA EL PERIODO 1997–2003	115
4.2.1 Tasa de Incidencia de Malaria Mensual (TIMM).....	115
4.2.2 Precipitación.....	117
4.2.3 Temperatura mínima.....	118
4.2.4 Temperatura máxima.....	119
4.2.5 Índice Normalizado de Vegetación (NDVI)	120
4.3 ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES DE VMA Y SU RELACIÓN CON LA INCIDENCIA DE MALARIA.....	120
4.3.1 Creación del modelo de predicción de la tasa de incidencia.....	121
4.3.2 Construcción del canal de tasa de incidencia no–epidémica.....	123
5. DISCUSIÓN.....	127
5.1 COMENTARIOS A LA METODOLOGÍA.....	129
5.1.1 Limitaciones de las variables de estudio.....	129
5.1.2 Limitaciones del procesamiento de series temporales.....	131
5.2 LA EPIDEMIA DE KARUZI 2000–2001.....	132
5.2.1 Magnitud.....	132
5.2.2 Distribución.....	133
5.3 EVOLUCIÓN DE LA TIMM 1997–2003.....	135
5.4 EVOLUCIÓN DE LAS VMA 1997–2003.....	137
5.5 LOS MODELOS PREDICTIVOS CREADOS: MEWS PARA KARUZI.....	138
5.5.1 Modelo de predicción de la TIMM	138
5.5.2 Canal de incidencia no–epidémica.....	140
6. CONCLUSIONES.....	143
RESUMEN / SUMMARY.....	147
REFERENCIAS.....	151

ANEXOS.....	163
1. Distribución mundial del riesgo de transmisión de malaria.....	165
2. Mapa político de Burundi.....	166
3. Esquema de la provincia de Karuzi. Comunas y estructuras sanitarias	167
4. Población de Karuzi. Tasa Anual de Crecimiento de Población, Burundi.....	168
5. Imagen de satélite de la variable NDVI de Karuzi.....	169
6. Modelo de Elevación Digital de Karuzi. Altitud y Vectores de Posición.....	170
7. Esquema de las tasas de incidencia de malaria por comunas de Karuzi.....	171
8. Distribución geográfica, temporal y poblacional de la variable TIMM, Karuzi.....	172
9. TIMM por 100 habitantes de Karuzi, precipitación acumulada mensual; temperatura máxima y mínima promedio mensual; NDVI.....	173
10. Correlogramas simple y parcial de la TIMM.....	174
11. Diagramas de correlación cruzada entre TIMM y temperatura máxima, precipitación y NDVI. Valores de los componentes del modelo de regresión lineal.....	175
12. Valores esperados por el modelo de predicción y observados, de la TIMM.....	176
13. Valores endémicos pronosticados para la TIMM con el límite superior de su umbral según el canal de pronóstico, y correspondientes valores observados.....	177
APÉNDICE: ARTÍCULO PUBLICADO.....	179

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACF	Función de autocorrelación simple
ACT	Artemisin Combination Treatments
ADDS	Africa Data Dissemination Service
ARIMA	AutoRegressive Integrated Moving Average
AVHRR	Advanced Very High Resolution Radiometer
BM/WB	Banco Mundial / World Bank
CCF	Función de correlación cruzada
CDC	Centers for Diseases Control de los Estados Unidos
DALY/AVAD	Disability Adjusted Life Years / Años de Vida Ajustados por Discapacidad
DCW	Mapa Digital Mundial
DDT	Dicloro-Difenil-Tricloroetano
DE	Desviación Estándar
DEM	Modelo de Elevación Digital
EIR	Entomological Inoculation Rate (Tasa de Inoculación Entomológica)
EIS/SIMA	Environmental Information Systems / Sistemas de Información Medioambiental
EROSDC	Earth Resources Observation System Data Centre
EU-DEMETER	Development of a European Multimodel Ensemble System for seasonal inTERannual prediction
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
GFATM	Fondo Global para la lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria
GPS	Global Positioning System
HIMAL	The Highlands Malaria Project
IPCC	Intergovernmental Panel on Climate Change
IPTi /IPTp	Intermittent Preventive Treatment in Infants/Pregnant
IRD	Indoor Resting Density
IRICP	International Research Institute for Climate Prediction
MARA/ARMA	Mapping Malaria Risk in Africa / Atlas de Riesgo de Malaria en África
MEWS	Malaria Early Warning System
MMV	Medicines for Malaria Venture
MVI	Malaria Vaccine Initiative
NDVI	Normalized Difference Vegetation Index
NOAA	National Oceanic and Atmospheric Administration
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud / World Health Organization
ONGD	Organizaciones No Gubernamentales para el Desarrollo
PACF	Función de autocorrelación parcial
PBR	Países de Baja Renta
PEM	Programas de Erradicación de la Malaria

PEV	Programa Expandido de Vacunación
PIE	Periodo de incubación extrínseco
PNUD/UNDP	Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo
RBM/HRM	Roll Back Malaria / Hacer Retroceder a la Malaria
RDT	Rapid Diagnostic Tests
RFE	Rainfall Estimates (Estimaciones de precipitación)
SADC–DMC	Southern Africa Development Cooperation's Drought Monitoring Centre
SI	Stability Index
SIG	Sistemas de Información Geográfica
TBR	Tasa Básica de Reproducción (R_0)
TDR	Programa especial de la OMS para la investigación en enfermedades tropicales
TIMM	Tasa de Incidencia Mensual por Malaria
TIAcum	Tasa de Incidencia Acumulada para un periodo de varios meses
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
US\$	Dólares de Estados Unidos
USAID	Agencia de los Estados Unidos para la Cooperación Internacional
USGS	United States Geological Service
VIH/SIDA	Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana / Sd de Inmunodeficiencia Adquirida
VMA	Variables Medio-Ambientales
WMO	World Meteorological Organization / Organización Meteorológica Mundial

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1.1.	Epidemias de malaria en África, periodo 1997–2002.....	32
Figura 1.2.	Áreas a riesgo de epidemias de malaria en África 2003.....	36
Figura 4.1.	Tasa de Incidencia de Malaria Mensual en la Provincia de Karuzi. Periodo Julio 2000–Julio 2001.....	88
Figura 4.2.	Ingresos por malaria en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000–Abril 2001.....	89
Figura 4.3.	Proporción de ingresos por malaria según tipos en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000–Abril 2001.....	90
Figura 4.4.	Mortalidad global y por malaria en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000–Abril 2001.....	91
Figura 4.5.	Evolución del índice epidémico de morbilidad mensual en la Provincia de Karuzi. Periodo Octubre 2000–Junio 2001.....	92
Figura 4.6.	Evolución del índice epidémico de morbilidad semanal en la Provincia de Karuzi. Periodo semana epidemiológica nº 40 a nº 23 (1ª Octubre 2000–1ª Junio 2001).....	92
Figura 4.7.	Casos de malaria mensuales en la Provincia de Karuzi. Umbral epidémico mensual. Periodo 2000–2003.....	95
Figura 4.8.	Casos de malaria semanales en la Provincia de Karuzi. Umbral epidémico semanal. Periodo Agosto 2000–Diciembre 2002.....	95
Figura 4.9.	Ingresos totales y por malaria en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000–Abril 2001.....	96
Figura 4.10.	Muertes por malaria en estructuras de salud periféricas y en el Hospital de Buhiga. Periodo Julio 2000–Abril 2001.....	97
Figura 4.11.	Letalidad de la malaria severa en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000–Abril 2001.....	97
Figura 4.12.	Distribución de ingresos por malaria complicada y severa, y por todos los tipos de malaria en el Hospital de Buhiga, por grupos de edad. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	99
Figura 4.13.	Letalidad hospitalaria de la malaria complicada y severa en el Hospital de Buhiga, por grupos de edad. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	101
Figura 4.14.	Tasas de Incidencia Acumulada por Malaria en el periodo Noviembre de 2000–Mayo de 2001, por provincias de Burundi.....	102
Figura 4.15.	Tasas de Incidencia Media Mensual (TIMM) e IE distribuidos por entorno geográfico y para el periodo Septiembre de 2000–Mayo de 2001.....	108
Figura 4.16.	Distribución por comunas del IE para el periodo Septiembre 2000–Mayo 2001.....	109
Figura 4.17.	Evolución temporal de las Tasas de Incidencia Mensual por Malaria (TIMM) por edades. Periodo Septiembre de 2000–Abril de 2001.....	111
Figura 4.18.	Evolución temporal de las Tasas de Mortalidad Mensual por Malaria (TMMM) por edades. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	112
Figura 4.19.	Evolución temporal de la TIMM en las diferentes comunas de la Provincia de Karuzi para el grupo de edad <5 años. Periodo Septiembre 2000–Abril 2001.....	113
Figura 4.20.	Evolución temporal de la TIMM en las diferentes comunas de la Provincia de Karuzi para el grupo de edad ≥5 años. Periodo Septiembre 2000–Abril 2001.....	114
Figura 4.21.	Tasa de Incidencia Mensual por Malaria en la Provincia de Karuzi. Periodo 1997–2003.....	115

Figura 4.22.	Tasa de Incidencia Mensual por Malaria en la Provincia de Karuzi. Periodo Enero 1997–Septiembre 2000.....	116
Figura 4.23.	Tasa de Incidencia Mensual por Malaria en la Provincia de Karuzi. Periodo Enero–Diciembre 2003.....	117
Figura 4.24.	Precipitación mensual acumulada de la provincia de Karuzi y diferencial de precipitación sobre la media mensual de 43 años. Periodo 1997–2003.....	118
Figura 4.25.	Temperatura mínima media mensual de la provincia de Karuzi y diferencial de temperatura sobre el promedio mensual de 17 años. Periodo 1997–2003.....	119
Figura 4.26.	Temperatura máxima media mensual de la provincia de Karuzi y diferencial de temperatura sobre el promedio mensual de 23 años. Periodo 1997–2003.....	119
Figura 4.27.	NDVI mensual de la provincia de Karuzi y diferencial de NDVI sobre el promedio mensual de 22 años. Periodo 1997–2003.....	120
Figura 4.28.	Tasa de Incidencia de Malaria Mensual observada y esperada por el modelo. Periodo 1997–2003.....	122
Figura 4.29.	Gráfico de dispersión de la diferencia entre valor observado y esperado respecto a la TIMM esperada por el modelo.....	123
Figura 4.30.	Tasa de Incidencia de Malaria Mensual observada y canal de incidencia no–epidémica esperada (IC95%). Periodo 1997–2002.....	124
Figura 4.31.	Tasa de Incidencia de Malaria Mensual observada y canal de incidencia no–epidémica esperada (IC95%). Periodo Enero–Diciembre 2003.....	125

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1.1.	Muertes totales y muertes por malaria por regiones de la OMS.....	6
Tabla 1.2.	DALY para todas las causas y para malaria por regiones de la OMS.....	7
Tabla 1.3.	Muertes por malaria en Africa en niños menores de 5 años, 2001.....	7
Tabla 1.4.	Objetivos de la Cumbre de Abuja de Abril de 2000 sobre intervenciones específicas de las estrategias de RBM.....	16
Tabla 1.5.	Transmisión de la malaria: algunos factores directos entomológicos y los factores indirectos que influyen en ellos.....	24
Tabla 1.6.	Clasificación de la endemidad de la malaria.....	28
Tabla 1.7.	Factores de riesgo epidémico de malaria.....	34
Tabla 4.1.	Tasa de Incidencia Mensual por Malaria en la Provincia de Karuzi, 1997–2003. Umbrales epidémicos mensuales e índice epidémico.....	94
Tabla 4.2.	Casos de malaria en la provincia de Karuzi por grupos etarios, Tasa de Incidencia Media Mensual (TIMM) y Tasa de Incidencia Acumulada (TIAcum). Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	98
Tabla 4.3.	Ingresos por malaria complicada y severa y por todos los tipos de malaria en el Hospital de Buhiga, distribuidos por grupos de edad. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	99
Tabla 4.4.	Muertes por malaria y Tasa de Mortalidad Media Mensual (TMMM) distribuidos por grupos de edad. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	100
Tabla 4.5.	Muertes por malaria por edades y su relación con los ingresos por malaria complicada y severa en el hospital de Buhiga. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	101
Tabla 4.6.	Tasas de Incidencia Acumulada de Malaria (TIAcum) e Índice Epidémico Acumulado (IEAcum) en el periodo Noviembre de 2000–Mayo de 2001, por comunas de la provincia de Karuzi.....	103
Tabla 4.7.	Tasas de Incidencia Acumulada de Malaria Complicada y Severa (TIAcumMCyS) en el periodo Octubre 2000–Abril 2001, por comunas de la provincia de Karuzi.....	104
Tabla 4.8.	Muertes por malaria y Tasa de Mortalidad Media Mensual (TMMM) distribuidos por comunas. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	105
Tabla 4.9.	Tasas de Incidencia Acumulada de Malaria (TIAcum) en el periodo Octubre 2000–Abril 2001, por grupos de edad y por comunas de la provincia de Karuzi.....	106
Tabla 4.10.	Tasas de Mortalidad Media Mensual (TMMM) distribuidos por comunas y por grupos etarios. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	107
Tabla 4.11.	Tasas de Incidencia Media Mensual (TIMM) distribuidas por entorno geográfico y para el periodo Septiembre de 2000–Mayo de 2001.....	108
Tabla 4.12.	Tasas de Incidencia Mensual por Malaria Complicada y Severa (TIMMCyS) distribuidas por entorno geográfico y para el periodo Octubre 2000–Abril 2001.....	109
Tabla 4.13.	Tasas de Mortalidad Mensual por Malaria (TMMM) distribuidas por entorno geográfico y para el periodo Octubre 2000–Abril 2001.....	110
Tabla 4.14.	Evolución temporal de las Tasas de Incidencia Mensual por Malaria (TIMM) por edades. Periodo Septiembre de 2000–Abril de 2001.....	111
Tabla 4.15.	Evolución temporal de las Tasas de Mortalidad Mensual por Malaria (TMMM) por edades. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.....	112

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA MALARIA: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La malaria es uno de los problemas de salud pública más serios y complejos del mundo, uno de los grandes retos actuales y además, responsable, junto con la infección por VIH/SIDA y la tuberculosis, de la mayor parte del lastre económico y social que impide el desarrollo de los países más pobres del mundo.¹

Es la enfermedad parasitaria más importante en el hombre y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, siendo notificados más de 100 millones de casos y más de un millón de muertes anuales.² La enfermedad en el hombre es una infección protozoaria de los hematíes transmitida por la picadura de la hembra del mosquito hematófago *Anopheles* spp.³

Debido a que la malaria es una enfermedad altamente compleja, la diversidad de la investigación para su prevención y tratamiento es probablemente mayor que para ninguna otra enfermedad. Esta variedad en la investigación va desde la creación de modelos climáticos y datos de satélite para predecir epidemias hasta la secuenciación del genoma del parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* y de su principal mosquito vector *Anopheles gambiae*.⁴

1.1.1 BREVE RESEÑA HISTÓRICA

La malaria ha sido descrita desde la antigüedad. Hipócrates se acredita, de entre los escritores occidentales, como el primer autor en hacer una clara descripción. En *Epidemias*, describió diferentes patrones de fiebre, y en su libro *Aphorismus*, describe los paroxismos de fiebre intermitente. En Europa las fiebres periódicas estacionales eran particularmente frecuentes en áreas pantanosas, y fueron referidas como “*paludicas*” (del latín “*palus*”: terreno pantanoso; del francés “*paludisme*”). La palabra “*malaria*” viene del italiano, y significa literalmente “mal aire”. La causa de las fiebres periódicas estacionales fue una continua fuente de debate hasta finales del s. XIX.³

En octubre de 1880, Charles Louis Alphonse Laveran examinando sangre fresca de un paciente con fiebre observó cuerpos móviles. Ronald Ross comenzó a investigar la posibilidad de que la malaria pudiera ser transmitida por mosquitos. En 1897 informó de la presencia de cuerpos pigmentados en el intestino de algunas especies de mosquitos alimentados con sangre de pacientes con malaria. Finalmente, Ross tuvo la posibilidad de demostrar la esporogonia del *Plasmodium falciparum* en mosquitos *Anopheles* en Sierra Leona, mientras Bignami y sus colegas consiguieron infectar a un voluntario sano con *P. falciparum* a través de picaduras de mosquito en Roma. En 1907, tanto Laveran como Ross recibieron el Premio Nobel de medicina por sus respectivos descubrimientos.^{1,5}

Hay evidencia de que algunos antiguos tratamientos eran altamente efectivos. La prescripción de una infusión de qinghaosu (*Artemisina annua*) fue utilizada en China durante al menos los últimos 1000 años. En Perú, las propiedades antipiréticas de la corteza amarga del árbol de la cincona (*Cinchona ledgeriana*) eran conocidas por las poblaciones locales mucho antes del s. XV. La quinina, que ha sido utilizada para curar y tratar millones de pacientes con malaria, fue aislada en 1820 por los farmacéuticos Pelletier y Caventou desde la misma corteza de este árbol.¹

El control sistemático de la malaria comenzó después del descubrimiento del parásito por Laveran en 1880 y la demostración de Ross en 1897 de que el mosquito era el vector de la malaria. Estos hallazgos guiaron las estrategias de control; el descubrimiento durante la segunda guerra mundial del poder insecticida del DDT condujo a la noción de erradicación de la malaria.¹

Otros importantes avances se sucedieron a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, entre los que destacan el desarrollo de vacunas experimentales y la identificación del gen de la resistencia a la cloroquina (*PfcR TK767*),⁵ culminando en 2002 con la secuenciación y publicación de los genomas completos del *P. falciparum*, el más letal de los parásitos de la malaria, y su principal vector africano, el mosquito *A. gambiae*.^{6,7}

1.1.2 ESTADO ACTUAL DE LA MALARIA EN EL MUNDO

Hoy en día aproximadamente el 50% de la población mundial vive expuesta a la malaria en más de 100 países o territorios en el mundo, casi la mitad de los cuales están en África sub-sahariana. Aunque este número es considerablemente menor de lo que era a mediados de los años 50 (150 países o territorios), actualmente más de 3.000 millones de personas de la población mundial están aún a riesgo de exposición.¹ A pesar de los avances en el conocimiento de la ecología de la malaria, y del desarrollo de intervenciones, el hecho de que más de la mitad de la población mundial esté expuesta a la malaria supone un incremento de cerca del 10% respecto de la población a riesgo hace una década.⁸ Véase el Anexo 1.

En la actualidad, cada año y en todo el mundo se estima en 300–500 millones de casos clínicos la incidencia de la malaria, y entre uno y tres millones la mortalidad, varias veces las cifras notificadas. Tanto el 90% de los nuevos casos como el 90% de las muertes debidas a la malaria ocurren en África, al sur del Sahara, la mayoría en niños menores de cinco años.² Cada 40 segundos un niño muere de malaria, dando como resultado, una pérdida diaria de más de 2.000 pequeñas vidas en todo el mundo.⁹ Estos porcentajes tan elevados son debidos fundamentalmente a que la mayoría de las infecciones en África se producen por *P. falciparum*, el más peligroso de los cuatro parásitos de la malaria humana, y a que el vector más efectivo y más difícil de controlar –el *Anopheles gambiae*– es el de mayor distribución en esta región del planeta.¹⁰

Con una población que crece rápidamente en regiones con alta transmisión de malaria, se ha estimado que en ausencia de estrategias de intervención efectivas el número de casos se doblará a lo largo de los próximos 20 años.¹¹

1.1.3 IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL DE LA MALARIA

La malaria es la principal causa específica de mortalidad infantil en África en niños menores de cinco años (20%) y es responsable de más del 10% de la carga global de enfermedad de este continente, donde constituye el 40% del gasto total en salud pública, el 30–50% de las visitas a consultas médicas y de hasta el

50% de las admisiones hospitalarias en áreas con alta transmisión de la enfermedad.^{1,10}

Coste económico de la malaria

LA CARGA DE ENFERMEDAD: LOS DALY

La mortalidad, morbilidad y discapacidad por malaria (y otras enfermedades) se está resumiendo en los últimos años en un nuevo indicador, los DALY –Disability Adjusted Life Years– (Años de Vida Ajustados por Discapacidad) una medida conjunta de la mortalidad prematura, morbilidad, y discapacidad, que también puede utilizarse para el análisis de coste–efectividad de intervenciones en salud.^{12,13} Las Tablas 1.1 y 1.2 muestran la carga global de la mortalidad por malaria y los DALY derivados de esta enfermedad e informados por la OMS, respectivamente.

Tabla 1.1. Muertes totales y muertes por malaria, por regiones de la OMS.*

REGIÓN OMS	POBLACIÓN -en miles-	MUERTES TOTALES (%) -en miles-	MUERTES POR MALARIA (%) -en miles-	% MUERTES MALARIA/TOTAL
África	672.238	10.664 (18,7)	1.136 (89,3)	10,60
Américas Mediterráneo Este	852.551	5.962 (10,4)	1 (-)	0,02
Europa	502.824	4.152 (7,3)	59 (4,6)	1,40
Sudeste Asia	877.886	9.564 (16,8)	0	-
Pacífico Oeste	1.590.832	14.657 (25,7)	65 (5,1)	0,68
	1.717.536	11.940 (20,9)	11 (0,9)	0,09
MUNDO	6.213.867	56.939 (100)	1.272 (100)	2,20

* Estimaciones para 2002.

Fuente: Adaptado del WHR 2004, WHO¹⁴

Tabla 1.2. DALY para todas las causas y para malaria, por regiones de la OMS*.

REGIÓN OMS	POBLACIÓN -en miles-	DALY TODAS LAS CAUSAS (%) -en miles-	DALY MALARIA (%) -en miles-	% DALY MALARIA/TOTAL
África	672.238	361.376 (24,3)	40.855 (87,9)	11,30
Américas	852.551	145.587 (9,8)	111 (0,24)	0,08
Mediterráneo Este	502.824	139.079 (9,3)	2.777 (5,98)	1,90
Europa	877.886	150.322 (10,2)	21 (0,04)	0,01
Sudeste Asia	1.590.832	426.573 (28,6)	2.250 (4,9)	0,50
Pacífico Oeste	1.717.536	264.879 (17,8)	441 (0,94)	0,17
MUNDO	6.213.867	1.487.816 (100)	46.455 (100)	3,12

* Estimaciones para 2002.

Fuente: Adaptado del WHR 2004, WHO¹⁴

El continente africano muestra los mayores efectos de esta enfermedad, dando cuenta de más del 90% de la carga de la malaria, cuando se incluyen los países africanos de la región del Mediterráneo Este de la OMS. Le sigue la región del sudeste asiático con casi el 5%. Las muertes y discapacidad por malaria son responsables de más del 3% de los DALY a nivel mundial, y de más del 11% en África.

La Tabla 1.3 obtenida de informes demográficos, clínicos y epidemiológicos, indica que sólo en África las muertes por malaria en menores de cinco años estarían entre las 625.000–1.824.000 anuales. Dado que los niños menores de 5 años representan el 65% de todas las muertes en África según Snow y otros autores,¹⁵ las muertes totales en África se estimarían en 962.000–2.806.000, casi tres veces más que las cifras oficiales de la OMS.^{15,16}

Tabla 1.3. Estimación de las muertes por malaria en África en niños menores de 5 años, 2001.

CAUSA DE MUERTE	RANGO DE MUERTES EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS
Malaria Cerebral	110.000 (sin rango)
Anemia Severa por Malaria	190.000–974.000
Distress Respiratorio	110.000 (sin rango)
Hipoglucemia	153.000–267.000
Bajo Peso al Nacimiento	62.000–363.000
Muertes Totales en <5 años	625.000–1.824.000

Fuente: Modificado de Murphy y Bremen¹⁶

Una razón para la discrepancia de cifras es que la OMS separa las manifestaciones en efectos directos e indirectos. Los efectos directos no incluyen la anemia aguda y crónica inducida por la malaria, la patología maternal (incluidos los niños con bajo peso al nacimiento), la hipoglucemia y otros desequilibrios metabólicos, ni secuelas a largo plazo del desarrollo neuropsicológico, los cuales contribuyen notablemente a la carga de enfermedad. Además, los cálculos de la OMS no incluyen el incremento que la malaria proporciona a la severidad de otras enfermedades de la infancia.¹⁷

En cualquier caso, es importante tener en cuenta las limitaciones que la mayor parte de la población de los países con transmisión de malaria (casi todos países de baja renta –PRB) tiene a la hora del acceso a los servicios sanitarios, tanto preventivos como curativos. Esto, unido a las deficiencias en la calidad del diagnóstico y en la calidad del registro y notificación de los casos, hace de cualquier cifra referente a la incidencia y prevalencia de la malaria, una estimación.

RELACIÓN ENTRE POBREZA Y MALARIA

La pobreza se concentra en las zonas tropicales y subtropicales, las mismas fronteras geográficas que enmarcan la mayoría de zonas de transmisión de malaria. El grado de correlación sugiere que la malaria y la pobreza están íntimamente relacionadas. De hecho, una comparación entre los ingresos de los países con malaria y sin malaria indica que la renta *per cápita* media (ajustada para dar valor al poder adquisitivo) en países con malaria en 1995 era de 1.526 US\$, comparados con los 8.268 US\$ en países con mínima o nula transmisión de malaria –más de cinco veces de diferencia.⁹

Esta relación puede ser explicada por diferentes mecanismos. La pobreza puede promover la transmisión de malaria; la malaria puede provocar pobreza impidiendo el crecimiento económico; o la causalidad puede ser en ambas direcciones. En general, tendemos a favorecer la explicación de que la causalidad sucede en ambas direcciones, pero el vínculo causal desde la malaria hacia el subdesarrollo es mucho más intenso de lo que se aprecia en general. Un análisis de regresión cruzada de diferentes países, estimando los impactos a largo plazo de

la malaria sobre el crecimiento económico y el subdesarrollo, sugiere la importancia de la carga económica de esta enfermedad.¹⁸

COSTE ECONÓMICO GLOBAL DE LA MALARIA

En el año 2002, se destinaron 200 millones de US\$ para el control de la malaria en todo el mundo, comparados con los 60 millones de US\$ de 1998. Del total en 2002, entre 70 y 80 millones de US\$ se pueden atribuir a compromisos nacionales.¹⁹ Sin embargo, diversos estudios revelan que siguen siendo las familias las que finalmente soportan los gastos más importantes para luchar contra la enfermedad, especialmente en África. En Tanzania, más del 70% del gasto total para paliar la malaria es sufragado por los hogares (el 20% corresponde al gobierno, y el resto a las organizaciones benéficas).²⁰ Otro estudio en Malawi muestra cómo los hogares más pobres gastan más del 25% de sus ingresos totales anuales en el tratamiento de la malaria.²¹ Teniendo en cuenta que los gastos gubernamentales *per capita* en salud fueron, en 2001, de 5 y 4 US\$ para Tanzania y Malawi respectivamente,^{2,10} la carga económica que a nivel de las familias supone la lucha contra la malaria es considerable. Scholz *et al* indican que las infecciones repetidas de malaria son un factor causal importante en la anemia, la cual ha demostrado tener efectos físicos directos y merma de productividad en el trabajo de las mujeres.²² La evidencia sugiere que la malaria disminuye los ahorros familiares en la medida en que las familias están forzadas a arrendar las tierras de cultivos para compensar los días perdidos debidos a la enfermedad.²³

A pesar de los enormes potenciales beneficios de los programas de lucha contra la malaria, el nivel de gasto internacional para su control ha sido hasta ahora claramente deficiente. La inversión anual en las regiones pobres ha sido de menos de 100 millones de US\$, mientras que sus necesidades actuales son mucho mayores. Detalladas estimaciones de coste preparadas por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS, muestran que la prevención efectiva de malaria y su tratamiento requerirían, para todo el mundo, 2.700 millones de US\$ por año hasta el año 2008, aumentando a 4.000 millones de US\$ al año hasta el 2015.⁹

Coste social de la malaria

EL CAPITAL HUMANO

En áreas donde la malaria es altamente endémica, los adultos generalmente desarrollan una inmunidad parcial a los síntomas de la enfermedad. Los niños pequeños, sin embargo, son partícipes de una considerable carga en términos de morbilidad y mortalidad. Aunque esta morbilidad se concentra en su mayor parte en los niños en edad pre-escolar, los niños en edad escolar también sufren sus efectos, provocando absentismo. Por ejemplo, en Kenya, se encontró que los estudiantes de educación primaria perdían el 11% de los días escolares al año debido a la malaria, y que los estudiantes de educación secundaria perdían el 4,3% de los días anuales.²⁴ Otro estudio atribuyó a la malaria entre el 13 y el 50% de las ausencias debidas a problemas médicos en la escuela.²⁵

Se ha visto que los niños con malaria tienen un estatus nutricional más pobre que los niños sin malaria,^{26,27} una consecuencia que puede obstaculizar el desarrollo cerebral.²⁸⁻³⁰ La malaria también tiene un impacto en el desarrollo fetal. Las mujeres embarazadas tienen un riesgo particular de ser infectadas por la malaria como resultado de una disminución en la inmunidad, y la anemia provocada por la malaria en la madre se ha relacionado con la mortalidad maternal³¹ y con el bajo peso al nacimiento entre los niños.³² Este es un factor de riesgo para la neurosensibilidad, el desarrollo cognitivo y el desarrollo conductual de los niños.³³

Puede, también, haber efectos cognitivos a largo plazo en los pacientes afectados de malaria severa; en el caso de la malaria cerebral, que afecta aproximadamente a 575.000 niños cada año en África, con una mortalidad del 10–40%,¹⁶ encontramos que un 5–20 % de los que sobreviven experimentan secuelas neurológicas que incluyen: alteraciones en el comportamiento y dificultades en la habilidad para llevar a cabo funciones cognitivas superiores (tales como planificar, empezar, y ejecutar diversas acciones).³⁴

COMERCIO E INVERSIÓN EXTRANJERA DIRECTA

Los inversores de las regiones no maláricas tienden a evitar las regiones maláricas por miedo a la enfermedad. Un miedo que está tristemente justificado como en el ejemplo de una compañía minera que invirtió en Mozambique 1.400 millones de US\$, la mayor inversión extranjera en este país, teniendo que hacer frente a 7.000 casos de malaria en dos años, y a la muerte de 13 empleados expatriados.³⁵

Una actividad como el turismo es particularmente golpeada por la transmisión de malaria, como se está viendo claramente en países tales como Mozambique o Sudáfrica, que tienen un éxito limitado en animar a los inversores en estas áreas.⁹

Relación con otras enfermedades

En áreas de transmisión endémica de malaria, alrededor del 25% de todas las causas de mortalidad en niños menores de 5 años ha sido atribuida directamente a la malaria.³⁶ Sin embargo, ensayos en los que se han utilizado mosquiteras impregnadas de insecticida en algunos países africanos, han mostrado una reducción de hasta el 60% en todas las causas de mortalidad en niños, indicando que en estas áreas la malaria aporta directa e indirectamente una proporción extremadamente alta de defunciones en menores de 5 años.³⁷⁻⁴⁰

MALARIA Y MALNUTRICIÓN

Dos revisiones relativamente recientes, que han examinado de manera crítica la relación entre el estatus nutricional y la malaria, sugieren que las intervenciones basadas en la mejora de la nutrición de la población podrían representar “anexos” efectivos y de bajo coste a los métodos actuales de prevención y tratamiento de la malaria. Rice *et al* examinaron el papel de la malnutrición como causa subyacente de mortalidad infantil y encontraron que la relación más fuerte y más consistente entre malnutrición y el incremento de riesgo de muerte se observó para diarrea e infecciones respiratorias agudas.⁴¹ La evidencia, aunque limitada, también sugiere un potencial incremento del riesgo de

muerte por malaria. Shankar *et al* concluyen que la malnutrición proteino-calórica esta asociada con mayor morbilidad y mortalidad por malaria en humanos⁴² y que los suplementos de zinc redujeron la morbilidad por *P. falciparum* en escolares de Papua Nueva Guinea.⁴³

Los estudios sobre malaria y nutrición están invariablemente sesgados por factores socio-económicos y medioambientales, los cuales son con frecuencia difíciles de estandarizar.⁴⁴ Por ejemplo, en el Sahel, a menudo se asociada el incremento de la pobreza y la vulnerabilidad con el aumento de la aridez, que a su vez condiciona una disminución de la transmisión de malaria.⁴⁵ Por otra parte, se ha encontrado asociación entre factores nutricionales y socio-económicos y epidemias de malaria en el sub-continente indio.⁴⁶ Durante la epidemia de malaria de Etiopía en 1958, las mayores tasas de mortalidad se encontraron en pueblos con evidente escasez de alimentos.⁴⁷ Por último, al estudiar el aumento de casos de malaria durante las décadas de 1930 y 1940 en Kenia, los MEWS –Malaria Early Warning Systems– predijeron extensas epidemias de malaria tras periodos de sequía asociados con malnutrición.⁴⁸

MALARIA E INFECCIÓN POR VIH

Diversos estudios han mostrado las posibles relaciones entre las repercusiones clínicas de la malaria y la infección por VIH.^{36,49} Sin embargo, las conclusiones de un grupo de expertos se centran en que las consecuencias de tales interacciones son particularmente serias para la salud reproductiva.⁵⁰ En áreas con transmisión estable de malaria en África sub-sahariana, aproximadamente 25 millones de mujeres embarazadas están expuestas cada año a la malaria. De ellas, cerca de 10,5 millones se infectan de malaria en el segundo o tercer trimestre. Así, concluyen:

- Las embarazadas infectadas con VIH son más propensas a desarrollar malaria clínica. Se estima que si la prevalencia promedio de VIH entre las embarazadas en África sub-sahariana es del 9%, aproximadamente 500.000 sufrirá una infección por malaria durante el embarazo.
- Las embarazadas co-infectadas tienen un riesgo muy alto de sufrir anemia e infección de la placenta por el *Plasmodium*. Como consecuencia, una

considerable proporción de niños nacidos de madres con VIH y malaria tienen bajo peso al nacimiento y son más propensos a morir durante la primera infancia.

Otras interacciones entre ambas infecciones de las cuales existen evidencias son:

- En áreas de transmisión inestable de malaria, los adultos infectados con VIH podrían tener un riesgo elevado de desarrollar malaria severa.
- Los adultos infectados con VIH con bajo recuento de células CD4 podrían también ser más susceptibles a fallos del tratamiento antimalárico. Además, los episodios agudos de malaria incrementan temporalmente la replicación viral y por tanto la carga viral de VIH.
- Como causa fundamental de anemia, la malaria provoca la necesidad de transfusiones frecuentes de sangre, lo cual es un potencial factor de riesgo para la infección por VIH.

Finalmente, no existe evidencia actual de que la infección por malaria durante la gestación aumente el riesgo de transmisión del VIH de madre a hijo.⁵⁰

1.1.4 RE-EMERGENCIA GLOBAL DE LA MALARIA

Estimaciones recientes a partir de datos obtenidos de 25 sitios centinela para la vigilancia demográfica y epidemiológica a lo largo de África, muestran que la mortalidad por malaria en niños menores de cinco años casi se ha duplicado en África del Sur y del Este en el periodo 1990–1998, comparado con el periodo 1982–1989.⁵¹ Algunos de los factores que pueden haber influido de manera importante en el incremento de la carga de la malaria en estos lugares incluyen:

- la rápida expansión de la resistencia a la cloroquina y otros antimaláricos;^{52,53}
- los frecuentes conflictos armados e inestabilidad civil de muchos países, que fuerzan a las poblaciones no inmunes a refugiarse o desplazarse a otros países o regiones en difíciles condiciones, a veces hacia zonas de alta transmisión de malaria; igual ocurre con la migración –por razones de agricultura, comercio o trabajo– de poblaciones no inmunes desde zonas

no maláricas y generalmente elevadas (mesetas, colinas) hacia zonas menos elevadas (valles) donde la transmisión es mayor;⁵⁴

- emergencia del VIH/SIDA, aunque como se ha visto, con limitadas interacciones;^{55,56}
- los cambios en los patrones de precipitaciones y en los sistemas de irrigación, al igual que la deforestación, crean nuevos lugares para la cría del mosquito (cambio climático y medioambiental);⁵⁷
- fracaso de los programas de control.⁵⁸

Otros factores parecen también contribuir a la re-emergencia de la malaria:⁵⁴

- las condiciones socioeconómicas adversas de los gobiernos, que conducen a presupuestos en salud reducidos y a una importante inadecuación de la financiación de los medicamentos;
- las altas tasas de natalidad que llevan a un rápido aumento de la población susceptible menor de 5 años;
- los cambios en el comportamiento de los vectores, particularmente en lo referente a los hábitos de picadura, desde los picadores internos (intra-hogar) a los externos.

Por otro lado, es inquietante constatar la re-emergencia de malaria en áreas donde ya había sido erradicada tales como en la República Democrática Popular de Corea, República de Corea, Armenia⁵⁹ y Tadjikistan,⁶⁰ o su incremento en países donde había sido prácticamente eliminada, como en Azerbaijan, norte de Iraq y Turquía.⁶¹ Además, un número creciente de epidemias de malaria se ha documentado a lo largo del mundo en la última década, particularmente en África.¹⁰

1.1.5 PROGRAMAS DE CONTROL DE LA MALARIA

Los principios básicos sobre los que se fundamenta el control de la malaria pasan por una serie de puntos, los cuales necesitan de una estrategia integrada y sostenida para la obtención de la máxima eficacia final:¹

1. Protección individual del contacto hombre-vector.
 - a. Repelentes de mosquitos y ropa protectora
 - b. Mosquiteras impregnadas de insecticida
 - c. Aerosoles de insecticida
2. Control vectorial.
 - a. Fumigación residual intra-vivienda
 - b. Modificación medioambiental para el control vectorial (eliminación de entornos hídricos favorables a la cría del vector)
 - c. Larvicidas químicos y biológicos
3. Adecuado manejo de la infección.
 - a. Quimioprofilaxis y supresión de la infección por *Plasmodium*
 - b. Diagnóstico precoz y tratamiento de los casos clínicos
4. Participación social (movilización, educación, notificación).
5. Compromiso de los sistemas de salud.
6. Investigación.
 - a. Desarrollo de nuevos fármacos antimaláricos y nuevos insecticidas
 - b. Desarrollo y ensayos con vacunas
 - c. Nuevas herramientas para el diagnóstico precoz
 - d. Desarrollo de sistemas de predicción, alerta y detección precoz de epidemias de malaria

Actualmente, varios programas internacionales de lucha contra la malaria tratan de llevar a cabo diversas estrategias y objetivos dentro de los principios básicos descritos anteriormente. Destacan:

1. “Roll Back Malaria” (“Hacer Retroceder a la Malaria”–RBM/HRM). Asociación global fundada en 1998 por la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD/UNDP), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Banco Mundial (BM/WB) con el objetivo de *reducir a la mitad la carga mundial de la malaria para el 2010* y volverla a reducir a la mitad para el 2015. La asociación RBM incluye a los gobiernos nacionales, la sociedad civil, las Organizaciones No Gubernamentales para el Desarrollo (ONGD), instituciones de

investigación, asociaciones profesionales, agencias de desarrollo y otras agencias de Naciones Unidas, bancos de desarrollo, el sector privado y los medios de comunicación.¹ En Abuja, Nigeria, en Abril de 2000, delegaciones de 44 países africanos se reunieron en el mayor encuentro hasta la fecha de Jefes de Estado para un solo problema de salud. De esta reunión surgió la Declaración de Abuja que contiene los planes de acción y los objetivos de RBM para el año 2010.⁶³

Tabla 1.4. Objetivos de la Cumbre de Abuja de Abril de 2000 sobre intervenciones específicas de las estrategias de RBM.

Estrategia RBM	Objetivos de Abuja
Acceso rápido a tratamiento efectivo	El 60% de los pacientes con malaria deberán tener acceso y ser capaces de usar correctamente, tratamiento apropiado en las 24 h posteriores al inicio de los síntomas
Mosquiteras impregnadas de insecticida (MII)	El 60% de las personas a riesgo de malaria, especialmente niños <5 años y embarazadas, se beneficiarán de una combinación de medidas protectoras comunitarias y personales, tales como las MII
Prevención y control de la malaria en las embarazadas	El 60% de las embarazadas a riesgo de malaria se beneficiarán de una combinación de medidas protectoras comunitarias y personales, tales como las MII El 60% de las embarazadas a riesgo de malaria tendrán acceso a tratamiento preventivo intermitente (IPTp)*
Respuesta rápida a las epidemias de malaria y a las emergencias	El 60% de las epidemias se detectarán en las 2 semanas que siguen al inicio de las mismas El 60% de las epidemias tendrán una respuesta en las 2 semanas que siguen a la detección de las mismas

** La declaración de Abuja original incluía también la recomendación de quimiopprofilaxis, pero actualmente la OMS y RBM recomiendan encarecidamente el tratamiento preventivo intermitente (IPT), y no la quimiopprofilaxis para la prevención de la malaria durante el embarazo.*

2. Otras instituciones y grupos internacionales con un compromiso en la lucha contra la malaria. Entidades como el UNDP, BM y el programa especial de la OMS para la investigación en enfermedades tropicales (TDR), y asociaciones públicas y privadas tales como Medicines for Malaria Venture (MMV) y la Iniciativa para la Vacuna de la Malaria (MVI), tienen como objetivo encontrar nuevas herramientas para el control de la malaria. Además, los Objetivos de Desarrollo para el Milenio de las Naciones Unidas –United Nations Millennium Development Goals– respecto de la malaria suponen detener y luego revertir la creciente incidencia de malaria para el año 2015.⁶⁴

1.1.6 DESAFÍOS PARA EL FUTURO A CORTO Y MEDIO PLAZO

Diversos autores sostienen una visión crítica sobre estos objetivos globales, habida cuenta del fracaso de estrategias similares en el pasado, como por ejemplo los Programas de Erradicación de la Malaria (PEM) en ciertos países. Estos programas eliminaron la malaria de Europa y del Norte de América, utilizando DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano) rociado sobre las paredes, y contribuyeron a reducciones importantes de la malaria en Asia y Sudamérica. Sin embargo, la resistencia fisiológica y el comportamiento ecológico del mosquito contribuyeron al colapso de algunas campañas. Además, la evolución de la resistencia a los insecticidas (DDT) durante la década de 1960 contribuyó a la reducción de la eficacia de los PEM. Por ello, estos autores ven riesgos a la hora de confiar en una única herramienta para el control de la enfermedad, particularmente en una que dependa de los insecticidas para su eficacia. A medida que el uso de las mosquiteras aumenta en África, parece inevitable la futura selección de resistencias a los piretroides, y ya se tiene constancia del desarrollo de resistencias a estos insecticidas por parte de los principales vectores *A. gambiae* y *A. Funestus*.⁶⁵ Además, nuevas familias de insecticidas no son fáciles de encontrar. En las dos últimas décadas ninguna nueva familia de insecticidas ha sido registrada para el control vectorial.⁴

Por otro lado, aunque la cloroquina todavía es eficaz para la malaria no-*falciparum*, la resistencia a la cloroquina en la malaria provocada por *P. falciparum* es en estos momentos casi universal, y la malaria multirresistente se está expandiendo. En el sudeste asiático la malaria está tan extendida que virtualmente ningún antimalárico en monoterapia puede ser utilizado con eficacia. El grupo de fármacos de la artemisina, derivado de una planta de la medicina tradicional china, combinada con una variedad de fármacos acompañantes, se ha probado efectiva en el tratamiento de la malaria multirresistente.⁶⁶ El objetivo actual de la investigación en este campo es buscar un medicamento que funcione en cuanto a eficacia y coste. Varios países han cambiado su primera línea de tratamiento desde la cloroquina hacia la sulfadoxina-pirimetamina. Sin embargo, incluso antes de que estos países lo hicieran, la resistencia parasitológica de más

del 20% a la sulfadoxina-pirimetamina en el este de África era frecuente, y en algunas áreas se ha informado de que esta resistencia era mayor del 40%.^{67,68}

La situación es probable que sea crítica dentro de pocos años. Sin duda las combinaciones de fármacos que incluyen la artemisina podrían funcionar tan bien como en el sudeste asiático, pero el coste es un gran problema. La cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina están alrededor de 0,14 US\$ por tratamiento y las combinaciones de artemisina cuestan entre 1 y 3 US\$. Teniendo en cuenta que la familia media tiene muchos episodios de malaria al año y que los ingresos mensuales por debajo de los 10 US\$ no son infrecuentes, esto supone serios problemas para la implementación de estos tratamientos.⁴

En cuanto al soporte financiero de estas estrategias y programas, otros expertos hacen énfasis en la deficiente cantidad de fondos necesaria para el cumplimiento satisfactorio de los objetivos. Así, mientras la Comisión sobre Macroeconomía y Salud de la OMS estimó que eran necesarios 2.700 millones de US\$ anuales sólo para controlar la enfermedad, solamente alrededor de 200 millones de US\$ anuales se están gastando en ello.¹⁹ RBM que apoya a los países a desarrollar sus propios programas y fuentes de financiación, ha sido recientemente aconsejada por una comisión externa, para centrar sus esfuerzos sólo en un puñado de países africanos. MMV está investigando varios fármacos pero sólo invierte 13 millones de US\$ anuales en ello; MVI con algunos productos en línea de investigación, dispone de 50 millones de US\$, y TDR alrededor de los 25 millones de US\$ para malaria. Mientras, las compañías farmacéuticas estiman que el coste de descubrir, desarrollar y lanzar al mercado un nuevo producto es de aproximadamente 500 millones de US\$. En total, la inversión en el control y la investigación de la malaria es alrededor de un 10% de la necesidad real.⁶⁹

Finalmente, el profesor Robert Snow, en un artículo reciente pone en duda la capacidad de evaluación de todas estas medidas y programas, e insta a que la comunidad internacional aborde estas deficiencias si quiere mejorar las estrategias de control y medir sus progresos, como por ejemplo mejorando las herramientas para evaluar con precisión el impacto de intervenciones tales como los fármacos o las mosquiteras impregnadas.⁷⁰ Los datos nacionales sobre malaria, morbilidad y mortalidad, están llenos de lagunas y de imprecisiones debido fundamentalmente

a infra-notificación, infra-registro o diagnóstico erróneo. En sustitución, este investigador y su equipo del Instituto de Investigación Médica de Nairobi, han utilizado datos de satélite y modelos climáticos, que ligados a datos demográficos proporcionan nuevas herramientas científicas para la predicción de casos de malaria a escala continental, allí donde las poblaciones viven en relación con los mosquitos transmisores de malaria y los parásitos que la provocan.

A pesar de todo ello, se están llevando a cabo grandes progresos en cuanto al desarrollo de nuevas formas de abordar el control de la enfermedad en las personas más vulnerables. El tratamiento preventivo intermitente en niños (Intermitnet Preventive Treatment in Infants - IPTi) utiliza los fármacos existentes para protegerles de los peores efectos de la malaria. Los niños reciben un antimalárico tres veces durante el primer año de vida al mismo tiempo que la vacunación rutinaria, independientemente de que tengan o no malaria. Dos estudios en Tanzania han mostrado que la estrategia IPTi reduce la malaria y la anemia en el primer año de vida hasta en un 60%.⁷¹ La estrategia IPTi tiene la potencialidad de convertirse en una importante herramienta de control de la malaria en África ya que puede proporcionarse a través del Programa Expandido de Vacunación (PEV), uno de los sistemas con mejor funcionamiento en cuanto a contacto sanitario regular con los niños en África.

Operando en paralelo con esta estrategia se encuentra el tratamiento preventivo intermitente para las embarazadas (IPTp). Este enfoque ha mostrado resultados prometedores cuando se administran antimaláricos en el momento de las visitas a las clínicas prenatales,^{72,73} y aunque los datos reflejen una eficacia limitada, hoy en día es una intervención esencial recomendada por RBM para mejorar el control de la malaria durante el embarazo.

Por último, se está alcanzando un progreso sustancial en el desarrollo de vacunas contra la malaria,⁷⁴ y se está investigando en la creación de mosquitos genéticamente modificados que son resistentes a la malaria.⁷⁵

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA MALARIA

1.2.1 FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Como se ha comentado en el apartado 1.1.2, aproximadamente 3.000 millones de personas en todo el mundo se encuentran en territorios donde existe transmisión de malaria y por tanto están a riesgo de contraer la infección. Se estiman entre 300 y 500 millones de episodios clínicos de malaria anuales, y una mortalidad global entre los uno a tres millones, ambas estimaciones con variaciones según el organismo o grupo de trabajo. En cuanto a la prevalencia, otras estimaciones hablan de 500 millones de personas con parasitemia en todo el mundo.²

En la actualidad, la distribución geográfica de la infección por malaria se limita a zonas de clima templado y húmedo situadas entre los trópicos de Cáncer y Capricornio (paralelos a 20° latitud Norte y Sur), aunque existen importantes excepciones como la ausencia en el Norte de Australia y Norte de Venezuela y Colombia, y Sur de Brasil, o la existencia en la mayor parte del Norte del subcontinente Indio, Pakistán y Afganistán.² Sin embargo, en el pasado, la malaria ha sido registrada en puntos tan distantes del globo como 64° latitud Norte y 32° latitud Sur, y entre los 400 y los 2.800 metros por encima del nivel del mar.⁷⁶

1.2.2 CICLO BIOLÓGICO (PARÁSITO, MOSQUITO, HOMBRE)

La malaria está provocada por la infección de especies del protozoo *Plasmodium* spp. a través de la picadura del mosquito *Anopheles* spp. Además del ciclo biológico en el vector, la malaria también puede transmitirse por transfusión de sangre infectada y por vía transplacentaria. El reservorio es casi exclusivamente humano con la excepción de algunas subespecies que pueden parasitar también a simios y que tienen una importancia marginal.⁷⁷

El parásito

Existen unas 120 especies del protozoo del género *Plasmodium* que parasitan a mamíferos, reptiles y aves. De ellas, sólo 4 afectan al hombre: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, siendo las tres primeras exclusivamente encontradas en el hombre y *P. malariae* encontrada tanto en el hombre como en simios africanos. Otra subespecie de esta última, *P. brazilianum* también se ha encontrado en primates en Sudamérica.⁷⁷ Sólo dos especies *P. falciparum* y *P. vivax*, causan la mayor parte de los casos clínicos y casi todas los casos severos y muertes por malaria.

Plasmodium vivax es el parásito con mayor distribución geográfica de los cuatro, siendo prevalente en muchas zonas templadas aunque también en zonas tropicales y subtropicales. *Plasmodium falciparum* es el más común a lo largo de los trópicos y *P. malariae* se encuentra presente en prácticamente las mismas áreas que *P. falciparum*. *Plasmodium ovale* aparece sobre todo en África tropical, pero ocasionalmente se encuentra en islas del Pacífico Oeste.⁷⁷

Ciclo biológico en el vector: la esporogonia

De las 430 especies conocidas de mosquitos *Anopheles*, de las cuales aproximadamente 70 son vectores de la infección por malaria, sólo 40 tienen verdadera importancia en cuanto a la transmisión.⁷⁸ La hembra del mosquito succiona sangre infectada con las formas sexuales del parásito (gametocitos), el cual, tras la fertilización, completa su desarrollo en la cavidad celómica del vector. Finalmente, tras migrar de la cavidad celómica a las glándulas salivares del mosquito, los esporozoitos son inoculados en un nuevo huésped en el momento de la picadura. Este periodo de desarrollo del parásito en el vector o esporogonia, se denomina también *periodo de incubación extrínseco* (PIE) y dura entre 8 y 25 días, dependiendo de la especie de parásito y de la temperatura (por ejemplo a 28°C: 9–10 días para *P. falciparum*, y 14–16 días para *P. malariae*).⁷⁹

Ciclo biológico en el huésped: la esquizogonia

Tras la inoculación en el hombre, los esporozoitos migran a través del torrente vascular hacia el hígado donde crecen y se multiplican dentro de los hepatocitos en una primera fase llamada *exo-eritrocítica* o tisular. Esta fase culmina con la ruptura del hepatocito y la liberación a la circulación sanguínea de merozoitos, la forma del parásito que va a infectar al hematíe (su célula diana), y dentro del cual va a completar la segunda fase del desarrollo en el huésped: fase *eritrocítica*. De nuevo, tras la multiplicación y desarrollo en el interior del hematíe, la ruptura del mismo libera al plasma merozoitos que pueden seguir dos caminos: bien la nueva entrada en células rojas, bien el desarrollo y maduración hasta los estados de gametocitos sexuales. El círculo huésped-vector se cierra con la succión de la sangre conteniendo estos gametocitos por parte del mosquito.

La duración total de la fase de esquizogonia varía según la inmunidad del huésped y es diferente para las especies del parásito: aproximadamente 16 a 17 días para *P. falciparum* y 10 a 12 días para *P. vivax*.^{3,77}

1.2.3 DETERMINANTES DE LA TRANSMISIÓN. TIPOS EPIDEMIOLÓGICOS DE MALARIA

La epidemiología de la malaria es compleja y puede variar considerablemente incluso en áreas geográficas relativamente pequeñas. La transmisión de la malaria al hombre depende de varios factores interrelacionados.

Determinantes de la transmisión

La frecuencia de la transmisión, o endemidad, depende de factores entomológicos, parasitarios y de comportamiento del hombre. Estos factores dependen, a su vez, de una serie de circunstancias climáticas, físicas y de poblacionales características de una determinada comunidad.⁷⁶ Todos ellos se pueden agrupar y definir de la siguiente manera:

A) Factores directos

Tienen una influencia directa en el proceso de transmisión de la malaria; pueden alterarla afectando a cualquiera de los tres elementos vivos necesarios para el ciclo de transmisión, es decir, el mosquito, el parásito y el hombre. Algunos de estos parámetros fueron definidos por MacDonald en su clásico tratado sobre la epidemiología de la malaria.⁸⁰ Se clasifican en:^{76,81}

1. *Factores entomológicos*.- se pueden esperar u observar cambios en el equilibrio epidemiológico cuando uno o más de los siguientes parámetros entomológicos se modifican más allá de ciertos límites:

- Densidad vectorial en relación al hombre –sujetos susceptibles– (m)
- Probabilidad de supervivencia diaria del vector (P)
- Número de picaduras diarias en el hombre (a)
- Duración del ciclo esporogónico o PIE en días (n)
- Proporción de *Anopheles* con esporozoitos en las glándulas salivares (s)

2. *Factores parasitológicos*.- los principales son:

- Tasa de parasitemia o proporción de población con parásitos en sangre
- Proporción de portadores de parásitos con gametocitos (g)

3. *Factores inmunológicos*:

- Proporción de personas en los que desaparece la parasitemia por día o el recíproco de la duración de la parasitemia –infectividad humana– (z)

B) Factores indirectos

Cuando intervienen en solitario o en conjunto, estos factores pueden crear las condiciones para un potencial cambio en la transmisión de la malaria. Se pueden considerar tres grupos de factores:

1. *Factores meteorológicos*.- los eventos climáticos que pueden modificar e influir en los factores directos que actúan en el ciclo de transmisión son:⁷⁸

- Precipitación.- influye sobre los hábitats de cría del mosquito. Aunque la lluvia puede proporcionar lugares para la cría del mosquito, su exceso puede barrer las pupas y las larvas del mosquito.

- Temperatura y humedad relativa.- la transmisión de la malaria no sucede a temperaturas inferiores a 16°C, o mayores de 33°C; las condiciones óptimas para la transmisión son alta humedad relativa del aire y una Tª ambiente entre 20 y 30°C.

2. Factores medioambientales:

- Altitud.- a altitudes mayores de 2.000m no existe transmisión de malaria debido a que el desarrollo en el mosquito (esporogonia) no puede tener lugar.
- Migración de vectores más eficientes.
- Cambios en los hábitos alimentarios de los vectores (de zoofílicos a antropofílicos).

3. Factores relacionados con el comportamiento humano:

- Anofelismo aumentado debido a las actividades humanas (prácticas agrícolas y otras)
- Migración de población no inmune –urbanización y movilidad.
- Factores socio-económicos y de vivienda
- Protección personal
- Efecto de las medidas de control vectorial y de fármacos

Tabla 1.5. Transmisión de la malaria: algunos factores directos entomológicos y los factores indirectos que influyen en ellos.

<i>Factores Directos</i>	<i>Factores Indirectos con mayor impacto</i>
Densidad vectorial y tasa de picaduras en humanos (<i>ma</i>)	Lluvia, sequía, mantenimiento incorrecto de los sistemas de irrigación, cambios en hábitos alimentarios del vector
Tasa de parasitemia y tasa de portadores de gametocitos (<i>g</i>)	Importación de parásitos de malaria, migración de población no inmune
Duración del ciclo esporogónico (<i>n</i>)	Temperatura del aire
Probabilidad de supervivencia diaria del vector (<i>P</i>)	Temperatura del aire y humedad relativa

Índices malariométricos

A partir de los parámetros descritos anteriormente dentro del apartado de factores directos, se han elaborado los llamados índices malariométricos, los

cuales corresponden a un intento de formulación matemática o cuantificación de la dinámica de la transmisión de la malaria. Los principales índices descritos por diferentes autores^{76,80,81} se exponen a continuación:

1. *Índice Esplénico e Índice o Tasa de Parasitemia*: desde hace medio siglo se ha clasificado la endemidad en orden al índice esplénico, descrito como el porcentaje de niños entre 2 y 9 años de una comunidad que presentan un bazo agrandado. Esta clasificación inicial de la OMS fue revisada posteriormente en relación a la tasa de parasitemia medida en una comunidad –ver Tabla 1.6.

2. *Índice de estabilidad (Stability Index-SI)*: se basa en el hábito del vector para la picadura del hombre y en su esperanza de vida,

$$SI = \frac{a}{-\log_e P}$$

donde $1/\log_e P$ es la esperanza de vida del mosquito (siendo P la probabilidad de sobrevivir un día).

3. *Tasa básica de reproducción (TBR – R_0)*: se define como el número promedio de descendientes que el parásito es capaz de producir con éxito. Se expresa como la cantidad promedio de infecciones secundarias producidas a partir de un único individuo infectado dentro de una población huésped no inmune. Para que el parásito sobreviva con éxito, R_0 debe ser mayor que 1; valores de R_0 de menos de 1 indican disminución de los riesgos de enfermedad y tendencia hacia condiciones de transmisión mínima. Se calcula siguiendo la fórmula,

$$R_0 = \frac{ma^2bP^n}{-z(\log_e P)}$$

donde b es la proporción de picaduras que son infectivas, P es la probabilidad del mosquito de sobrevivir un día y n es la duración en días del periodo de incubación extrínseco (PIE). De este modo, como aproximación general, la transmisión de la malaria es directamente proporcional a la densidad del vector, al cuadrado del número de veces que cada día el mosquito pica al hombre, y a la décima potencia de la probabilidad del mosquito de sobrevivir un día.

Este modelo descrito por MacDonald⁸⁰ tiene claras limitaciones teóricas, pero ilustra ciertos puntos fundamentales de relevancia práctica para los programas de control o erradicación. La importancia de la longevidad del vector para determinar la transmisión es claramente relevante y apunta al mosquito adulto como diana de las medidas de control. Los programas de control pueden ser muy efectivos en estas circunstancias, como así fue en Europa donde R_0 era ciertamente baja en muchas áreas, y el vector reposaba dentro de las casas y pudo ser atacado con insecticidas residuales. Cada vector tiene sus propios patrones de comportamiento. El más efectivo de los vectores de la malaria, el complejo *Anopheles gambiae*, es muy resistente, longevo, tiene una alta densidad poblacional, y pica al hombre con mucha frecuencia.⁷⁹

4. *Capacidad vectorial (C)*: es un índice de probabilidad de transmisión que refleja la media de probables inoculaciones transmitidas a partir de un caso de malaria por unidad de tiempo. Se basa en R_0 y se calcula,

$$C = \frac{ma^2 P^n}{-\log_e P}$$

La hembra del mosquito *Anopheles* succiona sangre para alimentarse una vez cada 2 a 4 días. El intervalo entre cada picadura alimentaria depende de la temperatura y de la preferencia del vector para picar al hombre. La fase de esporogonia o PIE dura entre 8 y 25 días para los parásitos más efectivos de la malaria humana. Esta duración está determinada genéticamente y depende también de la temperatura. El promedio de la esperanza de vida de los vectores de la malaria humana es de 20 a 25 días, y la tasa de muerte diaria entre el 4 y el 5%. La probabilidad de supervivencia diaria es clave en la determinación de los niveles de endemidad. Para *A. gambiae* y *A. funestus*, una tasa de supervivencia diaria mayor del 60% se ha asociado con endemidad estable.⁷⁹

5. *Tasa de Inoculación Entomológica (Entomological Inoculation Rate–EIR)*: la actividad del vector de la malaria proporciona la base para el cálculo de esta tasa,

$$h' = mas$$

donde h' es el número de picaduras infectivas del mosquito recibidas por un individuo por unidad de tiempo; la proporción de mosquitos *Anopheles* con

esporozoitos en sus glándulas salivares (s) se mide en la actualidad por técnicas de ELISA. Habitualmente los valores del EIR se expresan por año, de modo que representa un buen indicador de la endemidad por malaria en la medida en que refleja la incidencia de nuevas infecciones recibidas por la población humana desde la población vectorial local. La probabilidad de un individuo de infectarse con malaria depende de la exposición del mismo a mosquitos infectivos y del número de mosquitos infectivos disponibles para picar individuos (generalmente representado por el EIRⁱ). Este parámetro ha sido utilizado ampliamente como indicador de la transmisión de la malaria en un área concreta y ha sido relacionado con la mortalidad global,⁴⁵ y con la morbilidad y mortalidad específicas por malaria.⁸³

Tipos epidemiológicos de malaria

El término *endemidad* se refiere a un estado general que indica la cantidad o severidad de malaria en un área o comunidad y su grado de transmisión. *Malaria epidémica* es un término que indica un incremento periódico o abrupto en la cantidad de malaria en una determinada comunidad indígena. Cualquier información precisa acerca del grado de endemidad debe basarse en conceptos cuantitativos o estadísticos, de ahí la profusión de indicadores para medir este concepto.

Tradicionalmente se ha clasificado la endemidad de una zona o comunidad a partir del índice esplénico y/o la tasa de parasitemia en hipo, meso, hiper u holoendémica (Tabla 1.6). La gran limitación de esta clasificación es que los puntos de corte para ambos índices son arbitrarios y no capturan la naturaleza estacional de la transmisión, y por tanto los cambios anuales en los índices esplénico o parasitario.⁷⁶ Sin embargo, una importante ventaja es que su cálculo resulta relativamente sencillo y rápido a partir de encuestas en la población, dando una idea aproximada del nivel de endemidad de una comunidad allí donde no se disponen de otros recursos más sofisticados para realizar el cálculo de indicadores más precisos pero también más complejos.³

ⁱ Para una revisión detallada de los EIR calculados para toda África, véase la referencia 82.

Tabla 1.6. Clasificación de la endemidad de la malaria

<i>Tipo</i>	<i>Índice Esplénico</i>	<i>Índice o Tasa de Parasitemia</i>	<i>Descripción</i>
Hipoendemidad	<10% en niños entre 2-9 años	<10% en niños entre 2-9 años; puede ser mayor parte del año	Zonas con baja transmisión; los efectos en la población general no son importantes
Mesoendemidad	11-50% en niños entre 2-9 años	11-50% en niños entre 2-9 años	Típica de comunidades rurales en zonas subtropicales con grandes variaciones geográficas en el riesgo de transmisión
Hiperendemidad	>50% en niños entre 2-9 años; alta en adultos (>25%)	>50% en niños entre 2-9 años	Zonas con transmisión intensa pero estacional donde la inmunidad es insuficiente en todos los grupos de edad
Holoendemidad	>75% en niños entre 2-9 años; baja en adultos	>75% en niños entre 2-9 años; alta en lactantes entre 0-11 meses	Transmisión intensa y permanente que provoca un importante grado de inmunidad a partir de la primera infancia

La malaria en una zona o comunidad también se clasifica a menudo de acuerdo a si la transmisión es estable o inestable. Estos dos conceptos forman un *continuum* de diferentes escenarios epidemiológicos. El término *malaria estable* implica un equilibrio y, en conjunto, la prevalencia de la infección es persistentemente alta, siendo la endemidad relativamente insensible a los cambios medioambientales. Bajo condiciones de endemia estable, la variación en la transmisión es mínima a lo largo de muchos años, aunque aparezcan variaciones estacionales y la transmisión pueda ocurrir incluso con muy pocos vectores. Dentro de la comunidad se desarrollan altos niveles de inmunidad debido a la transmisión regular y continua. De otro lado, la *malaria inestable*, se caracteriza por la gran variabilidad en el tiempo y en el espacio. La inmunidad colectiva es baja y existe una propensión a la ocurrencia de epidemias. La enfermedad se caracteriza por las recurrencias y por periodos en los que la incidencia es baja alternando irregularmente con momentos de alta incidencia.⁷⁶

Así, utilizando los indicadores malariométricos, un SI con valores mayores de 2,5 indica estabilidad, mientras que valores menores de 0,5 indican inestabilidad en la transmisión. En cuanto a la TBR, en áreas con muy altos

niveles de transmisión ($R_0 > 100$) existe una importante reserva en el sistema, e importantes reducciones en R_0 provocan una despreciable reducción en la malaria; pero a medida que R_0 se acerca al valor crítico de 1 (por debajo del cual la enfermedad se extingue), pequeñas reducciones en R_0 tienen grandes efectos en la reducción de la transmisión de la malaria.³

Desde el punto de vista de la epidemiología clínica, en zonas *holoendémicas* o de alta transmisión, los lactantes y los niños pequeños son más susceptibles a la malaria que los niños mayores y los adultos, ambos grupos más inmunes. En los niños de todas las edades, las densidades parasitarias son mayores y la gametocitemia se detecta con más frecuencia. Este grupo de edad más joven probablemente representa el principal reservorio y también la principal fuente de infección. Aquellas personas pertenecientes a los grupos con más edad también tienen infecciones asintomáticas pero sus densidades parasitarias en sangre son mucho menores.

El bebé recibe constantemente picaduras con esporozoitos durante el primer año de vida, pero rara vez la infección en sangre es severa. Un individuo puede recibir hasta dos picaduras infectivas por día. En este contexto epidemiológico el principal impacto clínico de la malaria por *P. falciparum* es el desarrollo de una anemia severa en el grupo de edad de 1 a 3 años. Existe una considerable morbilidad y mortalidad en la primera infancia. Sin embargo, si el niño sobrevive, se desarrolla un estado de inmunidad con el que la infección provoca pocos problemas en el huésped: inmunidad suficiente para controlar pero no para prevenir la infección.⁸⁰

Los adultos no inmunes que entran en una zona de intensa transmisión adquieren inmunidad con mayor celeridad que los niños. En zonas *holo o hiperendémicas* los adultos indígenas nunca desarrollan malaria severa, a menos que hayan abandonado la zona y vuelto años después. La inmunidad es constantemente estimulada y esta inmunidad efectiva previene cargas parasitarias que alcancen niveles peligrosos.³

En zonas con *transmisión menos intensa*, o más variable e *inestable*, el rango de edad afectado por malaria severa aumenta hasta los niños mayores y los adultos, y la malaria cerebral se convierte con más frecuencia en una manifestación de la enfermedad severa.^{84,85} En estas zonas donde la transmisión

de malaria es baja, errática, marcadamente estacional o focal, son más frecuentes las infecciones sintomáticas. A menudo no se alcanza un estado de inmunidad adecuado para contener la parasitemia y las infecciones sintomáticas tienen lugar en cualquier grupo de edad.⁸⁶

1.3 EPIDEMIAS DE MALARIA

Las epidemias de malaria pueden ocurrir cuando esta enfermedad ataca a poblaciones vulnerables con poca o nula inmunidad. Las poblaciones que tienen más riesgo de epidemias son aquellas que habitan en las zonas altas y áridas, en las franjas periféricas a los desiertos y también aquellas que habitan áreas donde las medidas de control no han sido mantenidas o consolidadas.¹

Estos eventos continúan amenazando áreas extensas en el mundo. Más allá del incremento de la morbilidad específica, el impacto de las epidemias de malaria se extiende a la salud general de la población afectada, la cual está a menudo ya sufriendo de los efectos de cosechas perdidas, crisis económica o inestabilidad civil. Por tanto, los individuos en áreas propensas a epidemias están no sólo débiles físicamente, sino también expuestos a otras enfermedades y son incapaces de obtener cuidados sanitarios apropiados.⁶¹

1.3.1 DEFINICIÓN – CONCEPTO

Según Brès, se entiende por “epidemia” de una enfermedad infecciosa o parasitaria “la existencia de un número de casos de la que se sabe o se sospecha que es de origen infeccioso o parasitario, más grande de lo habitual o de lo previsible para un lugar y una época determinados”.⁸⁷

No existe una definición universal para el término “epidemia de malaria”, pero la aportada por Gilles y Snow,⁷⁶ a partir de la definición de MacDonald, es la más aceptada por los expertos: “un aumento súbito periódico u ocasional de la incidencia de malaria por encima de las proporciones habituales, a las cuales está sometida una comunidad; además, puede referirse a inusuales incrementos estacionales o incrementos inusuales de otro tipo en los casos de malaria clínica

en un área con una endemicidad de malaria baja o moderada –incrementos basados en umbrales epidémicos derivados de datos históricos”. Esta definición lleva implícito el prerrequisito indispensable para la ocurrencia de una epidemia, a saber, la existencia un número suficientemente amplio de individuos susceptibles a la enfermedad clínica cuando se exponen bruscamente a la infección. Por ello existe una relación inversa entre endemicidad y epidemicidad: las epidemias de malaria no pueden afectar a poblaciones de zonas altamente endémicas de malaria ya que estas poblaciones desarrollan suficiente inmunidad desde la infancia. Sin embargo, y como se verá más adelante en la clasificación de las epidemias y sus determinantes, esto no siempre es así: las epidemias también pueden suceder en zonas de alta transmisión como resultado, por ejemplo, del abandono de los programas de control, la inmigración de población no-inmune, o el incremento de la resistencia a los fármacos antimaláricos.

1.3.2 HISTORIA

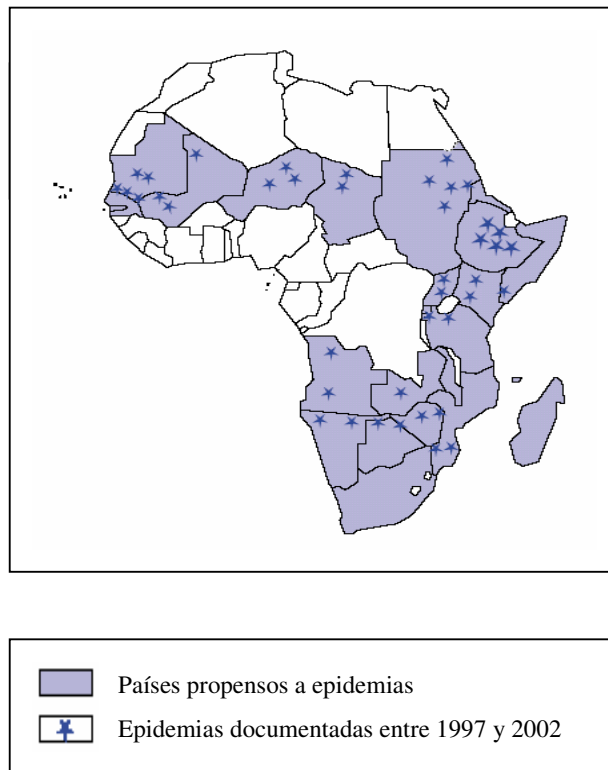
A partir de informes históricos podría ser difícil atribuir con certeza a la malaria algunas de las epidemias de fiebre más severas del pasado, pero durante el siglo XX ha habido epidemias específicamente diagnosticadas como de malaria que muestran la magnitud del impacto que pueden producir:⁸⁸

- Grandes zonas de la India (sobre todo el Punjab), 1908, estimados oficialmente 100 millones de casos y alrededor de un millón de muertes;
- Antigua Unión Soviética, 1922–1923, 10 millones de casos y al menos 60.000 muertes, consecuencia de la post-guerra (I Guerra Mundial y Guerra Civil);
- Sri Lanka (antigua Ceilán), 1934–1935, 3 millones de casos y 82.000 muertes;
- Noreste de Brasil, 1938, 100.000 casos y al menos 14.000 muertes, tras la invasión de *A. gambiae*;
- Bajo Egipto, 1942, 160.000 casos y más de 12.000 muertes, tras la invasión de *A. gambiae*;
- Etiopía, 1958, 3 millones de casos y 150.000 muertes;

- Haití, 1963, 75.000 casos, consecuencia de la interrupción de la campaña de erradicación de la malaria por el huracán Flora;
- Sri Lanka, 1968–1970, 1,5 millones de casos, sucedida en vías de consolidación del programa de erradicación de la malaria en el país;
- Sub-continente Indio, 1976–1978, 270.000 casos.

Se han informado recientemente devastadoras epidemias de malaria en países africanos tales como Botswana, Burundi, Mozambique, Sudáfrica, Swazilandia y Zimbabwe (Figura 1.1), haciendo de ciertas franjas de este continente algunas de las mayores zonas de riesgo epidémico del planeta.

Figura 1.1. Epidemias de malaria en África, periodo 1997-2002¹



África del Este y la región de los grandes lagos, Ruanda, Burundi, Kenya, Uganda, Tanzania y Etiopía, están sujetas a frecuentes y recurrentes epidemias de malaria que a menudo afectan a grandes poblaciones. Las anomalías en las precipitaciones y/o en las temperaturas parecen ser las causas más importantes de las epidemias en estos países.¹⁰

1.3.3 CLASIFICACIÓN DE LAS EPIDEMIAS DE MALARIA. ELEMENTOS DETERMINANTES EN LA PRODUCCIÓN DE EPIDEMIAS DE MALARIA

Una epidemia de malaria es el resultado de la alteración de un equilibrio previamente existente del sistema ecológico que contiene a las poblaciones del hombre, el parásito y el vector en un determinado enclave medioambiental. En función de la elasticidad del sistema, y de si la causa modifica o no alguno de sus componentes esenciales, se volverá al estado de equilibrio previo cuando finalice la alteración, o bien se tenderá a encontrar un nuevo equilibrio, con o sin la aparición de un periodo de oscilación intermedio.⁸⁸

Las numerosas variables que constituyen el complejo causal de una epidemia no son completamente independientes y en ella generalmente se combinan una serie de patrones que, si se reconocen, pueden ser útiles para predecir su potencial evolución e impacto. Quizá la clasificación más exhaustiva de las epidemias de malaria y sus factores desencadenantes o determinantes sea la realizada por Nájera y sus colaboradores en 1998, en la que hacen una distinción entre dos grandes grupos de epidemias de malaria: “epidemias verdaderas”, y resurgencias o fracasos de control.⁸⁸ Sin embargo, a efectos prácticos es plausible la clasificación del Comité de Expertos de Malaria de la OMS que, en su informe técnico de 2000, clasifica las áreas propensas a sufrir epidemias de malaria atendiendo a los principales factores responsables del desencadenamiento:⁶¹

1. Áreas endémicas sujetas a un incremento súbito del número de individuos expuestos no inmunes, causado por:
 - a. La llegada en bloque de poblaciones no inmunes (por ejemplo refugiados o poblaciones desplazadas) a un área malárica.
 - b. La mezcla de grandes poblaciones de personas inmunes y no inmunes viviendo en condiciones insalubres (por ejemplo campos de trabajadores temporales y áreas de proyectos de desarrollo).
2. Áreas hipo o meso-endémicas sujetas a un incremento súbito en la capacidad vectorial provocado por:
 - a. Un aumento abrupto en la densidad anofelina debido a fuertes lluvias anormales, y/o incremento de la supervivencia de los mosquitos debido a un ambiente cálido y húmedo prolongado.

- b. Aceleración del ciclo esporogónico del parásito debido a veranos especialmente largos y cálidos.
 - c. Invasión de un vector más eficiente dentro de áreas donde los vectores locales no eran capaces de mantener una transmisión intensa, o áreas donde no existía previamente un vector eficaz para la transmisión.
3. Áreas hipo o meso-endémicas sujetas a modificaciones medioambientales que pueden provocar tanto un aumento de la densidad vectorial como un movimiento de las poblaciones tales como:
 - a. Desarrollo agrícola (extensión de cultivos de arroz).
 - b. Progresivo e incontrolado crecimiento de las ciudades en áreas tropicales (barrios de chabolas sin saneamiento adecuado).
4. Áreas previamente endémicas, en las que se produce un fracaso a la hora de mantener las medidas de control. Las epidemias en estas zonas pueden producirse de dos maneras:
 - a. El resurgimiento de la transmisión de malaria en forma de epidemia tras la interrupción, debilidad o pérdida de efecto de lo programas de control vectorial.
 - b. La expansión progresiva de la resistencia del parásito a la cloroquina, especialmente en África sub-sahariana que, durante las dos últimas décadas, ha adquirido proporciones epidémicas en algunas situaciones.

La Tabla 1.7 recoge los principales determinantes de las epidemias de malaria y los factores causales de riesgo epidémico asociados a ellas.

Tabla 1.7. Factores de riesgo epidémico de malaria.

Principales Determinantes	Factores Causales de Riesgo Epidémico
Aumento súbito en el número de no-inmunes expuestos	<ul style="list-style-type: none"> - Llegada en bloque de una población no-inmune a una zona malárica - Introducción de un número de individuos infectados en una zona libre de malaria (donde las condiciones para el vector y para la transmisión están presentes) - La mezcla de grandes cantidades de individuos inmunes y no-inmunes viviendo bajo condiciones precarias

Tabla 1.7. Factores de riesgo epidémico de malaria (continuación)

Principales Determinantes	Factores Causales de Riesgo Epidémico
Aumento súbito de la capacidad vectorial	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento súbito de las densidades anofelinas o de su supervivencia - Invasión de zonas de baja endemicidad por un vector muy eficaz
Modificaciones medioambientales	<ul style="list-style-type: none"> - Modificación del entorno para el desarrollo agrícola - El crecimiento rápido y no planificado de las ciudades en zonas tropicales
Fracaso en el mantenimiento del control efectivo previo	<ul style="list-style-type: none"> - Resurgencia de la transmisión de malaria - Progresiva expansión de la resistencia a fármacos antimaláricos

LA IMPORTANCIA DEL FACTOR INDIVIDUAL

Debe tenerse en cuenta que el riesgo de malaria no es meramente una función de factores medioambientales y ecológicos; esto sólo establece si la transmisión puede ser posible y por tanto si existe un riesgo para la salud. El riesgo de enfermedad se apoya en factores adicionales: la vulnerabilidad de la comunidad y la capacidad de las estructuras y agencias protectoras de la salud. La vulnerabilidad humana es producto de la inmunidad, la pobreza y el comportamiento. Las poblaciones pueden hacer mucho para protegerse de la malaria, al mismo tiempo que los servicios de salud pueden hacer mucho para proteger a la comunidad.⁸⁹

La inmunidad débil (no desarrollada o dañada) es el determinante individual más importante para las muertes relacionadas con malaria en niños y adultos. Gupta *et al* indicaron que, en áreas de transmisión estable, la inmunidad a las consecuencias clínicas severas de la infección por *P. falciparum* se adquiere con rapidez, posiblemente tras un número de picaduras infectivas tan bajo como dos.⁹⁰ Por su parte, Smith *et al* mantienen que, en áreas de elevada transmisión, la malaria es con frecuencia la causa subyacente de mortalidad en otros procesos y por tanto contribuye a las estadísticas de enfermedades diferentes a la malaria.⁵¹ Se ha argumentado ampliamente que, en áreas de gran endemia, las medidas para reducir la transmisión del parásito y por ende la inmunidad podrían llevar a un incremento de conjunto de la morbilidad y mortalidad por malaria.⁸² Este argumento resurgió con el éxito de las mosquiteras impregnadas en reducir la malaria⁸³ y ha sido utilizado para tomar con precaución interpretaciones demasiado optimistas de la evidencia de su efectividad a corto plazo.⁹² Sin

Respecto a la morbilidad y mortalidad específicas por malaria, el componente principal de los cuidados efectivos de salud es la provisión de medicamentos efectivos.⁹³ La resistencia a medicamentos puede tener un enorme impacto sobre la mortalidad por malaria en África, donde incrementos en las tasas de letalidad han sido observados tras la emergencia de altos niveles de resistencia a la cloroquina.^{52,53}

Población a riesgo

*Figura 1.2. Áreas a riesgo de epidemias de malaria en África, 2003.*⁹⁵



Impacto epidemiológico

Las epidemias de malaria pueden recurrir en ciclos de duración variable causados por diferentes factores precipitantes. Por tanto es difícil calcular un impacto epidemiológico medio anual con precisión. Sin embargo, la mayoría de las epidemias mediadas por el clima o el ambiente siguen ciclos de 2 a 7 años, reflejando la periodicidad de condiciones meteorológicas anormales.⁸⁸

Se ha estimado que cada persona tendrá aproximadamente 0,5 episodios de malaria por epidemia.⁸⁸ Asumiendo de manera conservadora, que las epidemias ocurren de media cada 5 años,⁹⁶ esto da una estimación de 0,1 episodios de malaria por persona por año en la población que vive en áreas a riesgo de epidemias. Si multiplicamos esto por la población que vive en estas áreas, 124 millones según OMS en 2001,⁹⁴ nos da de manera aproximada unos 12,4 millones de episodios de malaria por año atribuibles a las epidemias de malaria en África, lo que es equivalente a alrededor del 4% de los casos anuales de malaria en todo el mundo.⁹⁷

Dado que las epidemias ocurren en poblaciones con baja o nula inmunidad, alrededor del 5% de los casos pueden progresar hacia malaria severa, con una letalidad aproximada del 10% en estructuras sanitarias de referencia adecuadamente equipadas.⁹⁸ En situaciones epidémicas, sin embargo, las estructuras de salud tienen una gran probabilidad de estar infraequipadas, sobreutilizadas y con recursos humanos limitados. Todos estos factores contribuyen a un incremento de la tasa de letalidad por malaria severa (definida bajo criterios de la OMS) de hasta un 25–50% en situaciones de epidemia.⁹⁹

Si aplicamos estas cifras a los 12,4 millones de episodios anuales de malaria durante las epidemias resulta una estimación de 620.000 casos severos anuales, de los cuales entre 155.000 y 310.000 podrían acabar en fallecimiento. Este es el equivalente al 12–25% de las muertes por malaria a nivel mundial, incluyendo hasta el 50% de las muertes anuales estimadas por malaria en el mundo en personas mayores de 15 años.⁹⁷

Además, existe probablemente un incremento de la incidencia de bajo peso al nacimiento y otras complicaciones debidas a episodios de malaria en embarazadas tras las epidemias. Por ejemplo, durante una epidemia de malaria en

Ruanda en 1998, se produjo un incremento de admisiones de malaria entre las embarazadas de cuatro veces lo normal y un incremento de las muertes maternas debidas a malaria de cinco veces.¹⁰⁰ En Etiopía, la parasitemia placentaria se asoció con un incremento del riesgo de prematuridad (riesgo relativo = 3,9) y un incremento de siete veces el riesgo de nacimientos con feto muerto en áreas de transmisión inestable.¹⁰¹

Impacto económico y social

No existe evidencia reciente en África sobre el impacto macroeconómico de las epidemias de malaria, aunque es probable que las epidemias o la posibilidad de ocurrencia de epidemias, puedan deteriorar o revertir el crecimiento económico y el desarrollo. Por ejemplo, en el sector privado en regiones altas productoras de café o té, el impacto de las epidemias de malaria en la productividad, rentabilidad, y crecimiento de las compañías permanece sin cuantificar. En el sector público, las epidemias pueden imponer importantes costes políticos y de oportunidad sobre los gobiernos y ministerios de la salud, los cuales pueden desviar fondos de otras partidas presupuestarias para hacer frente a grandes emergencias causadas por epidemias. Se estimó que una epidemia de malaria en un distrito de Zimbawe en 1996–1997 añadió por sí misma unos 290.000 US\$ a los costes directos del Ministerio de la Salud, cuando se comparó con los costes del año previo no epidémico.¹⁰² Pero aparte de estos datos, los costes directos e indirectos que imponen las epidemias de malaria sobre los gobiernos permanecen sin cuantificar.

Tampoco están bien documentados los costes de las epidemias para las comunidades y los hogares. Claramente, la inversión y el desarrollo a nivel comunitario pueden estar minados y destruidos por las epidemias. La amenaza de estos eventos puede también influir en decisiones como la elección del cultivo, la planificación familiar, y el nivel de inversión. Los efectos a largo plazo de estas decisiones sobre el bienestar familiar e individual son desconocidos.⁹⁷

Finalmente, es interesante la observación que hacen Jones y Williams en un reciente artículo a propósito de la carga social de la malaria. Según estos autores, la carga sobre todo durante las epidemias, no puede ser cuantificada ni

medida con la facilidad con que se realizan estimaciones de carga epidemiológica o económica. En realidad, debe ser un proceso que esté ligado a impactos como la morbilidad o la mortalidad. Y en este sentido, aquellos individuos o comunidades que tengan los poderes adquisitivos y la influencia social más bajos, los que son en definitiva socialmente más vulnerables, sufrirán las mayores cargas de la enfermedad, independientemente de cómo estas se midan.¹⁰³

1.4 VARIABLES MEDIOAMBIENTALES Y EPIDEMIAS DE MALARIA

1.4.1 CLIMA Y SALUD

Tanto el clima como el ambiente tienen un poderoso impacto en la vida y la salud humanas. Los extremos climáticos como las lluvias intensas, inundaciones o huracanes, suelen ocurrir a lo largo de un corto período de tiempo (unos pocos días) y pueden afectar severamente a la salud. Las comunidades más pobres son mucho más vulnerables al impacto de salud producido por la variabilidad climática que las comunidades ricas. De hecho, de aproximadamente las 80.000 muertes que ocurren en todo el mundo cada año como resultado de desastres naturales relacionados con el clima, alrededor del 95% de ellas se producen en países pobres. Además, los animales mueren, las casas, los cultivos y los recursos se destruyen y las infraestructuras de salud pública (hospitales, centros de salud, carreteras) se dañan.¹⁰⁴ Algunos ejemplos recientes son:

- En 1998, el huracán Mitch causó más de 7.500 muertes en Honduras, Guatemala, Nicaragua y El Salvador. La mitad de la población fue evacuada de sus casas; la red de aguas residuales y de abastecimiento de aguas para consumo fue dañada, provocando el incremento de la incidencia de cólera, y otras enfermedades diarreicas.
- También en 1998, China experimentó las peores inundaciones de los últimos 50 años que afectaron a 180 millones de personas. Cerca de 4.000 perdieron la vida y aproximadamente 7 millones de casas fueron totalmente destruidas.
- En 1999, un ciclón en Orissa, India, causó 10.000 muertos. El número total de personas afectadas se estimó en 10-15 millones.

- En el año 2000, las inundaciones en Mozambique mataron a 500 personas, y dejaron a otras 330.000 sin hogar.
- En 2007, inundaciones por lluvias monzónicas en India, Nepal y Bangladesh provocaron más de 4.000 muertos y 32 millones de afectados.

El clima juega un papel muy importante en las enfermedades transmitidas por vectores tales como mosquitos, garrapatas y moscas. Estos vectores de sangre fría son muy sensibles a los efectos directos del clima, temperatura, lluvia y viento. El clima también afecta a su distribución y abundancia a través de sus efectos en las plantas y animales huéspedes.¹⁰⁴

1.4.2 CLIMA Y MALARIA

La malaria ha sido identificada como la enfermedad con mayor probabilidad de ser afectada por el cambio climático.¹⁰⁵ Los países que tienen un mayor riesgo de malaria debido al cambio climático son aquellos que se encuentran en los límites de la distribución actual de la enfermedad, particularmente donde los programas de control han fracasado, como en el caso de Asia y Europa del Este. Las condiciones medioambientales son ya tan favorables para la transmisión de malaria en países de África tropical, que es poco probable que el cambio climático afecte a las tasas globales de morbilidad y mortalidad en regiones de tierras bajas hiperendémicas. Por el contrario, las tierras altas de África del Este donde la transmisión está limitada principalmente por la temperatura, resultan zonas más vulnerables.¹⁰⁶ Sin embargo, las epidemias raramente están desencadenadas por un solo factor como el cambio de temperatura: otros cambios que afectan a la distribución y a la transmisión estacional de la malaria deben siempre considerarse. El grupo de trabajo para el estudio de las implicaciones tempranas del cambio climático en la salud del European Centre for Environment and Health (OMS) ha identificado como prioritarias cuatro enfermedades infecciosas para su vigilancia epidemiológica durante el cambio climático en Europa: *Campylobacter* spp, *Cryptosporidium parvum*, malaria y encefalitis por garrapatas.¹⁰⁷ La reintroducción de la malaria en países desarrollados como en los EEUU y los países de Europa Occidental es poco probable, dado que los estándares de salud pública se mantienen.¹⁰⁸

El cómo el calentamiento global continúe influenciando dramáticamente a la malaria va a continuar siendo intensamente debatido.¹⁰⁹ Según el IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) hay escenarios para el año 2080 en los cuales se muestra un movimiento de la malaria hacia algunas áreas pero fuera de otras, por lo que el número neto de personas expuestas o viviendo en zonas de malaria permanecería más o menos estable. Otros escenarios, sin embargo, son mucho más calamitosos, prediciendo zonas de malaria vastas y en expansión, y poniendo a riesgo a 260 y 320 millones más de personas.¹¹⁰

Algunos autores sugieren que es muy arriesgado atribuir las recientes resurgencias de la malaria en las tierras altas de África del Este al cambio climático. Diversos análisis de series temporales de casos de malaria en estas localidades han mostrado que la incidencia de malaria se ha incrementado en ausencia de cambios climáticos acompañantes. Uno de ellos encontró que la expansión del aumento de resistencia del *Plasmodium* a los fármacos antimaláricos y la disminución de las actividades de control vectorial son factores que están con más probabilidad detrás de esta resurgencia de la malaria.¹¹¹

1.4.3 RELACIÓN ENTRE VARIABLES CLIMÁTICAS Y EPIDEMIAS DE MALARIA

La transmisión de malaria es particularmente sensible al ambiente y al clima, como se ha expuesto anteriormente. Condiciones climáticas inusuales, por ejemplo un fuerte aguacero, pueden incrementar de manera importante la población de mosquitos y desencadenar una epidemia. Este fue el caso en el distrito de Wajir en Kenia en 1998. En esta zona no había habido una epidemia de malaria desde 1952 y las autoridades sanitarias locales no estaban preparadas para la gran epidemia que siguió a las fuertes lluvias.¹⁰⁴

a) Temperatura

El desarrollo tanto del mosquito como del parásito de la malaria es dependiente de la temperatura. Las condiciones óptimas para la esporogonia están entre los 20 y los 30°C y ésta cesa por debajo de los 16°C. Por encima de los 36°C, la esporogonia o PIE se reduce considerablemente y también se enlentece

con temperaturas bajas intermitentes, siendo el periodo inmediatamente posterior a la picadura infectiva el más sensible a las caídas de la temperatura ambiente. Altas temperaturas están asociadas con mayor desarrollo de los vectores y también con mayor frecuencia de las picaduras alimentarias de las hembras de los mosquitos *Anopheles*. Sin embargo, temperaturas altas extremas están asociadas con el desarrollo de mosquitos adultos más pequeños y menos fecundos, y la muerte termal de los mosquitos sucede a los 40–42°C.⁷⁶

b) Precipitación

La relación entre la abundancia de mosquitos y la lluvia es compleja y se estudia mejor cuando la temperatura no es un factor limitante. La hembra del *Anopheles* precisa de una superficie de agua en la cual depositar sus huevos, de los cuales emergen las larvas en aproximadamente 48h. Se ha observado que *A. gambiae* cría con mayor frecuencia en aguas temporales y turbias, mientras que *A. funestus* prefiere criar en aguas más permanentes. La cantidad y duración de ambos tipos de lugares para la cría son dependientes de la lluvia. Ésta y la humedad están relacionadas, y ambas afectan a la supervivencia del mosquito adulto (la longevidad aumenta con humedades relativas superiores al 60%).⁷⁹ En contraste, las precipitaciones excesivas pueden transformar pequeños riachuelos en torrentes rápidos y barrer las larvas y pupas de los sitios de cría hacia terrenos sin agua. Durante la cría de *Anopheles farauti* en Papúa Nueva Guinea, por ejemplo, se vio que el exceso de lluvia podía romper los diques de arena, barrer los estadios inmaduros, y consecuentemente reducir el número de mosquitos adultos.¹¹²

Los efectos de la lluvia son más evidentes durante las epidemias, en las cuales el aumento en los casos de malaria puede estar en proporción a la cantidad de precipitación. En zonas áridas, aunque existen temperaturas óptimas, la transmisión sólo sucede cuando periodos estacionales de lluvia proporcionan lugares temporales para la cría de los vectores, como se ha visto en zonas áridas del Este de África, el Cuerno de África y el Sahel.⁷⁶ En las regiones secas de África, tales como el cinturón del Sáhara, relativamente pequeñas diferencias en las precipitaciones y el contenido del polvo del suelo, pueden provocar cambios

sustanciales en la ecología del área y, como consecuencia, diferencias en las poblaciones de mosquitos vectores.⁸⁹

Si hay menos precipitación, la desecación de los sitios de cría del mosquito, podría, en la mayoría de los casos, provocar una reducción en la exposición de las comunidades locales a mosquitos infectivos. Si las condiciones de sequía persisten, sin embargo, la gente podría estar forzada a emigrar a zonas más húmedas donde hay más vectores. Por tanto, las poblaciones de individuos no inmunes, altamente vulnerables y atacadas por la pobreza pueden concentrarse en un área de malaria endémica sin cuidados sanitarios adecuados, en condiciones ideales para la erupción de una epidemia. Periodos prolongados de sequía pueden también provocar la desecación de los ríos, provocando pequeñas piscinas de agua a lo largo del viejo lecho del río. En Sri Lanka, estas condiciones proveen sitios ideales de cría para *Anopheles culicifacies* y han podido provocar grandes epidemias de malaria en el pasado.¹¹³

1.5 SISTEMAS DE INFORMACIÓN GEOGRÁFICA (SIG)

La estructura física y ecológica de África es tan variada como sus características sociales y demográficas. El entorno político, la pobreza y los bajos niveles de bienestar para la mayoría de las poblaciones en el continente se combinan con las variadas condiciones climáticas, de vegetación y de biogeografía para explicar la prevalencia de organismos causantes de enfermedad o patógenos tales como bacterias, virus, parásitos y helmintos.

El análisis espacial y el mapeo en epidemiología tienen una larga historia pero hasta hace pocos años su uso en salud pública ha sido limitado. Los mapas eran creados bien manualmente o bien en instituciones de investigación que utilizaban ordenadores y programas informáticos muy caros para el uso de los SIG. A partir de mediados de la década de los 90 hemos visto una significativa expansión de la tecnología de la información y el mapeo, incluido el desarrollo de programas informáticos para ordenadores comunes, nuevas herramientas de programación para la creación de productos de mapeo y un aumento de la conectividad de la información a través de Internet.¹¹⁴

Las aplicaciones de los SIG a la salud y a la epidemiología han sido criticadas por numerosos autores^{115,116} y aunque se ha visto que aún son infrautilizados se ha concluido que los SIG tienen mucho que contribuir a las ciencias de la salud. Sin embargo, aún está poco claro el hecho de que la tecnología de los SIG sea al mismo tiempo aplicable y sostenible en un entorno africano. Los SIG son herramientas con un gran potencial inherente para la salud en África dado que ésta es en gran medida determinada por factores medioambientales (incluidos los factores socioculturales y físicos) los cuales varían de modo importante en el espacio. La capacidad de modelización espacial que ofrecen los SIG es directamente aplicable para la comprensión de la variación espacial de la enfermedad, y su relación con dichos factores y con el sistema de atención sanitaria.¹¹⁷

En África, los problemas de salud son diferentes a los de los países desarrollados y si los SIG son utilizados para los retos de salud que afronta este continente, entonces deben tener en cuenta sus realidades y prioridades en salud. Debido a dificultades de coste y de infraestructuras, existe un déficit de declaración de enfermedades y estadísticas fiables en África. Donde los datos existen, estos tienden a estar basados en el diagnóstico sindrómico (clínico) y no en el etiológico (laboratorio). Los SIG pueden ayudar significativamente en este área llenando los vacíos mediante técnicas empíricas de modelización de enfermedad.

1.5.1 TIPOS DE SISTEMAS DE INFORMACIÓN MEDIOAMBIENTAL (SIMA)

Los SIMA (Environmental Information Systems–EIS) utilizados habitualmente para el estudio y control de las enfermedades transmitidas por vectores son los GPS (Global Positioning Systems), los Sensores Remotos (Remote Sensing–RS), las bases de datos digitales, y los Sistemas de Información Geográfica (SIG) propiamente dichos. Es importante señalar que estas tecnologías se basan en datos de referencia espacial, es decir, la posición física de una observación se conoce en relación al resto de observaciones. Se exponen a continuación las características de los más importantes: GPS y SIG.¹¹⁸

1) GPS

Las tecnologías espaciales se sustentan en la geo-referenciación precisa de grupos de datos. Los GPS se pueden emplear para establecer la localización de observaciones individuales allí donde los mapas convencionales no están disponibles o son inadecuados. El GPS computa la longitud (x), latitud (y) y altitud (z) de cualquier punto de la superficie de La Tierra utilizando satélites.

2) SIG

Consisten en un sistema de información con una variable geográfica que permite a los usuarios procesar, visualizar y analizar de manera sencilla y en el espacio sus datos o su información. Los SIG proporcionan procesos integrados dentro de un sistema marco con el objeto de introducir, almacenar, analizar, modelizar y presentar datos geo-referenciales que pueden ser utilizados para la toma de decisiones. Los SIG más avanzados incluyen sistemas para el proceso de imágenes, la gestión de bases de datos, la presentación cartográfica, la digitalización y el escaneo de mapas, el desarrollo de modelos, y el análisis estadístico y geográfico. La geo-referenciación es la piedra angular de todos los procedimientos en los SIG, relacionando una serie de datos con la localización espacial (estructura de salud, municipio, país) tal y como se define en un sistema de coordenadas de referencia. La información puede ser mostrada en forma de gráficos o principalmente en forma de mapas.

El software de los SIG se clasifica según su arquitectura básica, la cual puede ser vectorial (*arc-based*) o raster (*grid-based*).

- SIG *arc-based*.- el *arc* describe cualquier cantidad variable que tenga tanto magnitud como dirección, es decir, datos que puedan ser descritos mediante coordenadas absolutas (ej. x e y). Incluye puntos, líneas y superficies (polígonos). Cada *arc* tiene asociados sus datos de atributos (z) almacenados en forma tabular en una base de datos relacional. El SIG *arc-based* estándar en la industria es el Arc-Info[®]. Las desventajas de este sistema son su complejidad y su coste. En un nivel técnico inferior se sitúa EPIMAP[®], un sencillo programa para epidemiólogos desarrollado por los CDC de los EEUU. Entre estos dos extremos, existen otros SIG *arc-based* utilizados en estudios epidemiológicos y

entomológicos entre los que se incluyen ATLAS[®], ArcView[®] y el programa MapInfo[®].

- SIG *grid-based (raster)*.- un SIG *grid-based* utiliza un sistema de representación de imágenes donde una imagen esta compuesta de celdas uniformes internamente colocadas en rejilla. Este tipo de organización es particularmente útil para superficies de datos tales como los obtenidos por satélite, datos climáticos o topográficos. Las imágenes *grid-based* requieren geo-referenciación a través de coordenadas dx/dy para el centro de la proyección o bien para los actuales limites de la imagen. Los paquetes de software *grid-based* actuales incluyen paquetes de proceso de imágenes de 8 bits disponibles gratuitamente tales como WinDisp[®], desarrollado por Famine Early Warning Systems (FEWS) y utilizado para la monitorización de cultivos. Otros paquetes informáticos son IDRISI[®], ERDAS Imagine[®] y Spatial Analyst[®]. Los SIG *grid-based* son generalmente los sistemas más apropiados para el análisis de datos entomológicos o epidemiológicos con datos medioambientales.

1.5.2 APLICACIÓN EN EL CAMPO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

Aplicaciones viables de los SIG en el campo de la salud en África

Las tendencias actuales de software y hardware en combinación con las realidades existentes en África han hecho surgir esencialmente dos categorías de los SIG viables a largo plazo para aplicaciones en salud en este continente: investigación y planificación operativa. Las aplicaciones de los SIG en investigación proporcionarán herramientas en gestión sanitaria para planificar asignaciones óptimas de recursos y estrategias de intervención adecuadas. El objetivo primario será simplemente poner de manifiesto y representar datos básicos de salud concernientes tanto a estructuras de salud como a patrones de enfermedad. A pesar de algunos obstáculos, los SIG se mantienen como una considerable promesa para la investigación en salud y el desarrollo en África. La colaboración MARA es un exitoso ejemplo de este tipo de enfoque y está

aportando varios de sus resultados de investigación al software de SIG llamado HealthMapper®, desarrollado por la OMS para la planificación en África a nivel de distrito.¹¹⁷

África posee junto con el sudeste asiático una de la mayores cargas de enfermedad en todo el mundo,¹⁴ y además es el continente en el que es mayor la contribución de las llamadas enfermedades "dependientes del medioambiente". Además, el fenómeno del cambio climático golpeará más probablemente en África teniendo en cuenta su gran variabilidad y la proporción de "enfermedades infecciosas exotérmicas".¹²⁰ Por tanto, los SIG están siendo de gran utilidad y lo serán más en un futuro no muy lejano.

Los SIG en los tres problemas de salud más importantes de África

a) *Malaria*. Los SIG han sido ampliamente aplicados para el entendimiento y gestión de la malaria en África, por ejemplo, para generar modelos de ocurrencia de malaria, estacionalidad e intensidad de transmisión usando datos climáticos y de sensores remotos. Los resultados de estos modelos han sido combinados con datos de población para estimar la exposición de la población, la morbilidad y la mortalidad, así como para analizar y proyectar los efectos del cambio climático sobre la malaria. Los SIG también han sido utilizados para mapear los vectores de la malaria, sus hábitats y la infección. Otra aplicación conocida es en la gestión y el control de la malaria, en la medición de los efectos del acceso al tratamiento y en la evaluación de los resultados de las estrategias de intervención. Los diferentes estudios se han llevado a cabo a escalas que van desde micro-áreas hasta el nivel continental.¹¹⁷

b) *Tuberculosis*. Los SIG han sido utilizados para mapear casos de tuberculosis en un área urbana de Cabo Oeste en Sudáfrica y analizar la tuberculosis infantil en dos comunidades urbanas de Ciudad del Cabo. En un área rural de KwaZulu-Natal, los SIG han sido utilizados para analizar la distribución de los puntos de tratamiento y el efecto de los tratamientos asentados en la comunidad (en oposición a los asentados en las estructuras de salud) sobre el incremento del acceso a puntos de supervisión de tratamiento más cercanos.^{120,121}

Aún queda mucho por comprender de la dinámica de la transmisión de tuberculosis en los PBR, y los SIG constituyen una herramienta útil, asociada a las técnicas moleculares y a la epidemiología convencional, para elucidar los patrones de transmisión y, por ejemplo, los clusters de los casos de multi-resistencias.¹¹⁷

c) *VIH*. Aunque se han realizado algunos estudios analizando las variaciones geográficas del VIH en África,^{122,123} y se ha enfatizado la importancia del lugar para definir áreas diana en las que priorizar las intervenciones, sólo se encontró un estudio publicado hasta ahora que haya utilizado los SIG para el análisis del VIH.¹²⁴ El estudio proporcionó alguna evidencia de la relación ecológica entre acceso al transporte (distancia a las carreteras) y prevalencia de VIH. Esta evidencia se cree relacionada con la cantidad de trabajadoras sexuales presente a lo largo de las principales vías de comunicación así como la mayor movilidad de las personas que viven cerca de las carreteras de transporte. Sin embargo, esta relación necesita ser confirmada o testada tanto a nivel individual como ecológico. La dificultad para obtener datos sobre el VIH y el estigma asociado, son además, un obstáculo para el uso de los SIG en la investigación sobre esta enfermedad en África.¹¹⁷

Como ejemplo de utilización de sensores remotos en el campo de la investigación, podemos señalar numerosos estudios que han sido llevados a cabo utilizando datos del AVHRR (Advanced Very High Resolution Radiometer) a bordo de los satélites NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration), para predecir la distribución y abundancia de vectores de enfermedades médicas y veterinarias en África.¹²⁵ Estos estudios incluyen entre otros: *Culicoides imicola* (virus de la enfermedad equina africana), *Phlebotomus papatasi* (leishmaniasis mucocutánea), *Phlebotomus orientalis* (leishmaniasis visceral), *Ixodes scapularis* (enfermedad de Lyme), *Aedes* spp. (fiebre del valle del Rift), *Tse-tse* spp. (tripanosomiasis), *Rhipicephalus appendiculatus* (virus de la costa este), *Biomphilaria* spp. (schistosomiasis) y *Anopheles gambiae* (malaria).

Función y uso de los SIG en la vigilancia epidemiológica

Los SIG son válidos para el fortalecimiento de todo el proceso de vigilancia epidemiológica:¹¹⁴

1. En la recogida de datos:

- a) los SIG suponen un medio excelente para recoger, actualizar y gestionar los datos de vigilancia epidemiológica y su información relacionada. Un SIG puede almacenar, manejar e integrar geográficamente grandes cantidades de información desde fuentes, programas y sectores diferentes.

2. En la gestión de datos:

- a) un SIG funciona como una plataforma común para la convergencia de actividades de vigilancia de múltiples enfermedades e integrar estas actividades donde sea apropiado.
- b) un SIG facilita la convergencia de datos multisectoriales, incluida la información de vigilancia epidemiológica, la información demográfica, la información medioambiental y de otros tipos en una plataforma común para el análisis.

3. En el análisis de datos

- a) un SIG proporciona un excelente medio para visualizar y analizar datos epidemiológicos, estudiando así las tendencias, dependencias e interrelaciones que pueden ser más difíciles de descubrir en otros formatos.

Otros ejemplos de aplicaciones de los SIG en salud pública son:

- Determinar la distribución geográfica y la variación de las enfermedades (prevalencia, incidencia).
- Analizar tendencias espaciales y temporales.
- Mapear poblaciones a riesgo.
- Estratificar factores de riesgo.
- Valorar la distribución de recursos (servicios sanitarios, escuelas, puntos de agua).
- Planificar y priorizar intervenciones.
- Predecir epidemias.
- Monitorizar enfermedades e intervenciones a lo largo del tiempo.

1.5.3 UTILIDAD EN LA VIGILANCIA Y CONTROL DE LA MALARIA

Además de la ya mencionada colaboración MARA, algunos trabajos que han utilizado tecnología de SIG para el estudio de la malaria son:

- Snow *et al* utilizaron un modelo de conveniencia climática “fuzzy logic” para definir áreas de Kenia adecuadas para la transmisión estable. En las áreas de transmisión estable utilizaron las tasas de infección por *P. falciparum* entre 124 poblaciones infantiles en Kenia para desarrollar un modelo estadístico de intensidad de transmisión basado en el clima. Este modelo identificó correctamente el 75% (IC 95%: 70-85) de las tres clases de endemidad (prevalencias de parásito: baja, <20%; alta, ≥70%; e intermedia). El modelo se aplicó a datos meteorológicos y de sensores remotos utilizando un SIG para obtener estimaciones de endemidad. Las estimaciones de endemidad específica para morbilidad y mortalidad se aplicaron a sus correspondientes poblaciones infantiles expuestas a riesgo. Este modelo, combinando transmisión, población y riesgo de enfermedad, sugirió que cada día en Kenia aproximadamente 72 niños menores de cinco años mueren y otros 400 desarrollan malaria clínica. A pesar de la existencia de algunas limitaciones, este enfoque proporciona estimaciones de la carga geográfica de la malaria y sus fatales consecuencias en Kenia.¹²⁶

- Autores chinos desarrollaron un modelo de transmisión de malaria en la provincia de Jiangsu basado en SIG. Utilizaron el software ArcView® 3.0 para analizar la distribución espacial de la variable TGDD (Total Growing Degree Days – días de grado de crecimiento total) del *P. vivax*; además extrajeron los datos de clima de la provincia de la base FAOCLIM. El modelo predictivo se contrastó con el mapa de distribución de morbilidad media por malaria en la provincia, encontrando una correlación entre el mapa de distribución predictivo y el mapa de morbilidad por malaria.¹²⁷

- Hay *et al* utilizaron SIG en combinación con mapas históricos para cuantificar el impacto de la distribución de malaria en el siglo XX (1900–2002) y deducir efectos potenciales de los cambios demográficos en el futuro más cercano (año 2010). Estas proyecciones indicaron que aunque el crecimiento de la población no cambiará sustancialmente la distribución regional de la población a

riesgo de contraer malaria, para el año 2010 se producirán alrededor de 400 millones de nacimientos dentro de las fronteras actuales de la distribución de malaria. Justo para este año, la iniciativa Roll Back Malaria tiene el compromiso de reducir a la mitad la carga mundial de la malaria.^{8,63}

Una de las limitaciones que presentan los SIG se refiere a la escala de aplicación. El problema de la escala es uno de los más pobremente comprendidos en el ámbito de la enfermedad. Los procesos y patrones de enfermedad evidentes a una escala no son necesariamente evidentes a otra. Además, las correlaciones entre variables explicativas y resultados pueden ser incluso, al parecer, revertidas a diferentes escalas. Esto ha llevado a una cantidad nada despreciable de confusiones cuando las hipótesis son desechadas a una escala y no a otra. A veces es más aconsejable utilizar datos de resoluciones más burdas para obviar la heterogeneidad de escalas más pequeñas. Por ejemplo, una modelización de malaria a un nivel continental utilizó datos climáticos a una resolución de 0,05 grados.¹²⁸ Mayores resoluciones de los datos de satélite (sub-kilométrica), pueden oscurecer los patrones de la malaria continental al exponer innecesarias variaciones de áreas pequeñas. Idealmente la resolución de los datos debiera ser determinada por la aplicación específica.¹¹⁷

1.6 PREDICCIÓN Y DETECCIÓN DE EPIDEMIAS DE MALARIA

El siguiente apartado se refiere fundamentalmente a la descripción de los diferentes tipos de sistemas y modelos de predicción y detección precoz de epidemias de malaria en África. Aunque existe literatura concerniente a estos procesos estudiados o descritos en otros continentes o regiones del mundo, el peso de la carga de la malaria en África a nivel mundial ha hecho que su desarrollo sea mucho más avanzado en este continente y por tanto este apartado se centre en el mismo.

1.6.1 IMPORTANCIA DE LA PREDICCIÓN Y DETECCIÓN DE EPIDEMIAS

La malaria es una enfermedad prevenible y curable. Los factores más importantes que determinan la supervivencia de pacientes afectos de malaria por *P. falciparum* son: a) la vulnerabilidad individual de los pacientes, en términos de inmunidad, malnutrición y otras enfermedades, y b) el diagnóstico precoz y el tratamiento rápido con fármacos antimaláricos efectivos (incluso con tratamiento efectivo la mortalidad por malaria cerebral ronda el 20%). Los estudios a nivel hospitalario muestran que, en promedio, los síntomas son sólo evidentes dos días antes de que la malaria cerebral se presente y que la mayoría de las muertes suceden en las 24 horas posteriores al ingreso.¹²⁹

De importancia crítica para el desarrollo de un sistema de detección y predicción de epidemias de malaria es el conocimiento de que en la mayor parte de África más del 80% de los casos y de las muertes ocurren en la comunidad y no son en absoluto registradas.¹³⁰ Por tanto, estas herramientas deben instar a la implementación de medidas preventivas y curativas a nivel comunitario.

Alerta temprana de epidemias de malaria: los MEWS (Malaria Early Warning Systems)

Los MEWS proporcionan un número creciente de alertas tempranas basadas en conocidos factores de riesgo meteorológicos (precipitación, temperatura), medioambiental, social o laboral (por ejemplo migración, desarrollo agrícola) y otros indicadores potenciales. Su objetivo es mejorar la prevención y la preparación frente a las epidemias de malaria, recogiendo evidencia acumulada para una respuesta temprana y dirigida hacia una amenaza epidémica. Además, la información puede ser utilizada para asignar recursos a zonas específicas y para implementar medidas de prevención.

La predicción sólo es posible si existe un lapso de tiempo entre el conocimiento de un suceso inminente y su ocurrencia: el tiempo de ventaja se utiliza para planificar, y dada su importancia, los pronósticos deben ser integrados dentro de los procesos de toma de decisiones. Estos pronósticos deben estar

ligados a las opciones resultantes de los procesos de decisión y deben incluir una estimación de la incertidumbre predicha que puede ser tomada en cuenta cuando se tomen las decisiones finales. El formato más útil para la comunicación de las alertas tempranas debe ser desarrollado en conjunción con los técnicos que van a utilizarlo finalmente. Un MEWS debe estar ligado directamente con las respuestas de acción que necesiten ser iniciadas a un nivel específico para controlar y/o mitigar los efectos de una epidemia. El éxito de la implementación de estas acciones está directamente relacionado con la efectividad de la respuesta, que es una función de la capacidad, calidad y jurisdicción de las organizaciones o instituciones de control.¹²⁹

Aumentos inusuales en las precipitaciones pueden predecir la cronología de un aumento en la transmisión hasta 2–4 meses antes de que ocurra una epidemia. En algunas situaciones, una precipitación estacional mayor-que-promedio puede ser predicha a partir de los pronósticos climáticos con una antelación de hasta 2–6 meses.⁹⁴

En muchos países, los servicios de salud pueden obtener datos meteorológicos a través de los institutos climáticos nacionales, los cuales miden y registran la precipitación, la temperatura y a veces la humedad relativa. Desde Junio de 2002, están disponibles en el ADDS (Africa Data Dissemination Service) mapas de las anomalías de precipitación en África para periodos de 10 días.¹³¹

Monitorización de los indicadores

Sólo unos pocos países han comenzado a desarrollar MEWS que utilizan sencillos indicadores de riesgo de transmisión tales como el exceso de lluvia. Sin embargo, el uso rutinario de esa información dentro de los programas de control de malaria en África es limitado debido fundamentalmente a la pobre colaboración entre el sector salud y otros sectores (incluidos meteorología y agricultura), y a la falta de evidencia sistemática en lo concerniente al coste–efectividad de los MEWS.⁹³

Existen tres grandes grupos de indicadores propuestos para predecir la cronología y severidad de una epidemia de malaria:⁹³

- *Indicadores de vulnerabilidad* (baja inmunidad de la población, infección extendida del VIH, malnutrición, resistencia farmacológica): predicen la severidad del impacto;

- *Indicadores de riesgo de transmisión* (aumentos inusuales de precipitación o temperatura): podrían predecir el incremento de transmisión de malaria de dos a cuatro meses antes de que ocurra una epidemia;

- *Indicadores de detección precoz* recogidos desde las estructuras de salud (datos de morbilidad de malaria utilizando umbrales epidémicos críticos): confirmarían el inicio de una epidemia.

El éxito de cualquier enfoque ideado para la predicción de epidemias utilizando estos indicadores, depende de la fuerza de las relaciones entre los diferentes indicadores y del grado en que estos puedan ser monitorizados rutinariamente en el terreno. Además, en distritos propensos a epidemias estos indicadores pueden identificar áreas de elevado riesgo con una antelación de varios meses antes de que ocurra una epidemia.⁹³

En 1980, se propuso un sistema de predicción de epidemias de malaria en dos fases basado en la monitorización de variables meteorológicas y cambios en el EIR. El sistema propuesto, buscaba la predicción de epidemias resurgentes allí donde ya estuvieran desarrollados sistemas de vigilancia exhaustivos.⁸¹ Desgraciadamente, la monitorización del EIR como componente rutinario para un sistema de predicción de epidemias está por encima de las posibilidades de la mayoría de los países africanos. Allí donde las estructuras y los recursos lo permiten, el sistema debería unir alertas tempranas basadas en variables ambientales y alertas tempranas basadas en la vigilancia epidemiológica.

Lindblade *et al* han sugerido que la información basada únicamente en la densidad vectorial, más que en el EIR, es suficiente para predecir cambios en la transmisión de la malaria. Además, el aumento de la densidad vectorial por encima de un “umbral epidémico” podría ser utilizado como un sistema de alerta temprana en áreas de gran altitud en Uganda.⁹³ Esto podría ser relevante solo en áreas donde se hayan llevado a cabo estudios de densidad vectorial durante un cierto número de años para poder apreciar incrementos en la densidad vectorial.

1.6.2 EL PAPEL DE LOS SIG: MEDICIÓN DE VARIABLES MEDIO-AMBIENTALES (VMA) A TRAVÉS DE SATÉLITES ORBITALES

La monitorización del exceso de lluvia en las cálidas y semiáridas tierras bajas de África representa el más simple y más práctico uso del clima en un MEWS. La situación es más compleja en tierras altas, donde la temperatura también debe tenerse en cuenta. Como ya se ha comentado, la combinación de la información climática con estimaciones de la vulnerabilidad a enfermedades severas puede conseguir un desarrollo racional de los MEWS en zonas propensas a epidemias en África.⁹³

Habitualmente, en los países africanos, los datos meteorológicos están disponibles para los servicios de salud a través de sus centros nacionales de meteorología. Sin embargo, en muchas áreas existen considerables imprecisiones en el muestreo dentro de la red de estaciones meteorológicas existentes, lo que condiciona problemas en la interpolación hacia zonas extensas y terrenos complejos. En algunos países, por ejemplo Angola o Sudán, el acceso a datos meteorológicos de algunas áreas es raro o inexistente a consecuencia de conflictos armados o disturbios sociales. En este sentido, los satélites meteorológicos, incluyendo el Meteosat y la serie NOAA facilitan la tarea proporcionando datos del clima y del medioambiente de manera rutinaria a muchos servicios meteorológicos y de planificación de recursos naturales africanos.¹²⁹ Algunos de los productos que se obtienen de estos sensores de satélites y cuyo uso es más extendido son: RFE (Rainfall Estimates, estimaciones de precipitación) y NDVI (Normalized Difference Vegetation Index, un estimador de la “verdosidad” existente en un área).¹²⁹ Los datos de estas variables y de otras similares también están disponibles en la página web del ADDS.¹³¹ Así, cambios temporales en el NDVI fueron buenos indicadores para la malaria en Gambia, Níger¹³² y Kenia;¹³³ y también las RFE estuvieron fuertemente asociadas a epidemias de malaria en zonas semi-áridas (por ejemplo del noroeste de Kenia).⁴⁶

1.6.3 MODELOS DE PREDICCIÓN Y DETECCIÓN DE EPIDEMIAS DE MALARIA

Tipos de modelos

Los MEWS pueden integrar diferentes métodos para la alerta temprana y predicción de incrementos en los casos de malaria. A continuación se exponen los más utilizados.¹²⁹

1. *Técnicas de análisis temporal. Monitorización estadística.* Establecer umbrales epidémicos en África se realiza con más frecuencia comparando la media/mediana de los casos de años anteriores (al menos de los últimos cinco años) con el número de casos actuales en un determinado periodo de tiempo, por ejemplo, un mes o una semana. Algunos de estos métodos son:

- 1.1. Media + 2DE (Desviación Estándar).- esto implica el cálculo de la media de los casos del mismo mes del año, a partir de un largo periodo de tiempo (extraída de un mínimo de cinco años de datos de los cuales los años anormales se han excluido), y de un umbral epidémico establecido a dos veces (en realidad 1,96 veces) la DE de esta media. Este método fue propuesto en África a partir de los prometedores resultados de un estudio hecho en el norte de Tailandia a principios de los años 80.¹³⁴ Otro estudio realizado en Madagascar mostró que este método tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad y bajo valor predictivo. Así, de las 69 alertas epidémicas señaladas por este sistema sólo 17 de ellas se informaron antes de 30 días y sólo 5 de las 69 se comprobó, tras investigaciones posteriores, que representaban un aumento real de casos de malaria. Los motivos más frecuentes para la declaración de alertas fueron la infra-declaración de casos y el cierre de algunas estructuras de salud cercanas a aquella declarante.¹³⁵

- 1.2. Mediana y tercer cuartil.- durante algún tiempo la OMS utilizó la expresión “canal o pasillo epidémico normal” para describir el patrón estacional normal de malaria en una zona.⁸⁸ El método recomendado para obtener el canal normal es el cálculo de la mediana y del tercer cuartil a

partir de una serie temporal de datos del mismo mes del año. Los meses en los que los casos exceden el tercer cuartil se declaran rutinariamente como meses epidémicos. Este método tiene la ventaja sobre el método anterior (media +2DE) de que los resultados están menos influenciados por años anormales. De nuevo, se requiere un mínimo de datos de cinco años para su cálculo.

1.3. Umbral de incidencia. Los umbrales de incidencia se utilizan en África como indicadores de detección temprana de epidemias para otras enfermedades epidémicas distintas de la malaria, tales como la meningitis meningocócica. La detección temprana de estas epidemias es imprescindible para una respuesta operacional efectiva. Inicialmente se desarrolló un valor umbral de 15 casos de meningitis por semana y por 100.000 habitantes para Burkina Faso.¹³⁶ Posteriormente, un análisis de cuatro métodos diferentes para la identificación de epidemias de meningitis meningocócica a nivel de distrito en Níger, reveló que 5 casos por semana por 100.000 habitantes a lo largo de tres semanas consecutivas tenía más sensibilidad aunque menos especificidad que 15 casos por semana por 100.000 durante dos semanas. Sus resultados también sugieren que allí donde no se dispone de censos poblacionales, una triplicación de los casos semanales (comparados con la misma semana del año anterior) tenía mayor sensibilidad y especificidad que una duplicación de los casos semanales durante tres semanas.¹³⁷

2. *Análisis de Series Temporales*. El análisis de series temporales, inicialmente desarrollado para los pronósticos económicos y los procesos de señal geofísicos, se ha mostrado relevante y válido para su utilización en el contexto de la salud pública.¹³⁸ Los conceptos básicos del análisis de series temporales incluyen la tendencia, la dependencia lineal y la estacionaridad.¹³⁹ Así:

- La tendencia representa un componente sistemático general que cambia a lo largo del tiempo (orientación general que siguen sus valores) y que no se repite dentro del intervalo capturado por la serie de datos que se investiga.

- La dependencia lineal (o autocorrelación) en una serie temporal, es la función en la cual los valores aleatorios son estadísticamente dependientes de al menos algunos pares de valores en la secuencia.
- La estacionaridad es la propiedad de una serie temporal de que sus momentos de primer orden (media), segundo orden (varianza) y tercer orden (autocorrelaciones) sean independientes del tiempo.

Se dispone de varias herramientas en el análisis de series temporales que pueden ser útiles en el desarrollo de un MEWS:

2.1. Análisis espectral. Los modelos espectrales se apoyan en el análisis de descomposición de la serie con el objeto de ajustar funciones para los datos de una serie temporal. Este tipo de técnica es compleja y requiere habitualmente una serie de datos muy larga, motivos por los cuales se utilizan con muy poca frecuencia en estudios epidemiológicos. Un estudio utilizó análisis de densidad espectral para investigar los mecanismos subyacentes a los periodos inter-epidémicos de una serie de datos de 32 años de casos de malaria en zonas de tierras altas de Kenia. A partir de este trabajo, los autores concluyeron que la dinámica de las poblaciones era la mejor explicación para el aumento periódico de casos, más que la variabilidad meteorológica.⁹⁶

2.2. Modelación ARIMA (Autoregressive Integrated Moving Average). Esta técnica de modelación, también llamada de Box-Jenkins, se está utilizando a menudo para construir modelos sobre variables de salud específicas. Esta estrategia de modelación analiza largas series de valores de un modo estacionario. Dado que la mayor parte de las variables de salud con interés no son estacionarias, el análisis tiene que recurrir a transformaciones preliminares, tales como las transformaciones o diferenciaciones de la serie (respecto de la media, varianza o autocorrelaciones) para lograr la estacionaridad. Tras elegir el tipo de transformación, se llevan a cabo los pasos de identificación de modelo, estimación de parámetros, y chequeo diagnóstico. Unas de las herramientas esenciales para la modelación ARIMA son las funciones de autocorrelación simple (ACF) y parcial (PACF). Allard en su trabajo de

1998,¹⁴⁰ hace una revisión de los aspectos prácticos del uso de la modelación ARIMA para su aplicación en la vigilancia de las enfermedades infecciosas declarables.

3. *Correlación cruzada y regresión lineal de series temporales.* Estos métodos se utilizan con más frecuencia que la modelación ARIMA para los estudios epidemiológicos, y aunque el ajuste apropiado resulta más difícil, puede ser ignorada la dependencia lineal de los datos.

- 3.1. Correlación cruzada. Describe la correlación entre dos series temporales de datos cuantitativos. Las observaciones de una serie (por ejemplo casos de malaria) se correlacionan con las observaciones de otra (por ejemplo lluvia) a diferentes intervalos. Este procedimiento puede ayudar a identificar variables que son indicadores principales de otras. Así, se llevaron a cabo correlaciones cruzadas entre series temporales de malaria, clima y datos del vector durante un año, obtenidas de una zona de tierras altas en Uganda, donde un periodo de precipitaciones inusualmente intensas y temperaturas mínimas más altas de lo normal precedieron a una epidemia de malaria en 1997–1998.¹⁴¹ Aunque se pensó inicialmente que el exceso de lluvia había sido un factor determinante en el desencadenamiento de la epidemia, ni las anomalías de lluvia ni las de temperatura mostraron una asociación con los casos de malaria utilizando técnicas de correlación cruzada sobre los datos del año epidémico. Sin embargo, las densidades de estancia intra-vivienda (Indoor Resting Densities–IRD) de los vectores de la malaria se correlacionaron significativamente con un intervalo de un mes antes. Este estudio ilustra algunos de los problemas de la utilización del análisis de series temporales en una situación en que dos variables climáticas que interaccionan, están afectando a la dinámica de la transmisión. Por ejemplo, intensas precipitaciones cuando las temperaturas son bajas tendrán un impacto en la transmisión distinto que intensas precipitaciones cuando las temperaturas son altas.

- 3.2. Regresión lineal. Estas técnicas se pueden utilizar para desarrollar modelos predictivos para una variable dependiente (por ejemplo casos de

malaria) a partir de otras variables cuantitativas. Está basado en la asunción de que por cada valor de la variable independiente, la distribución de la variable dependiente es una distribución normal. La varianza de la distribución de la variable dependiente debería ser constante para todos los valores de la variable independiente. La relación entre la variable dependiente y cada variable independiente debería ser lineal, y todas las observaciones deberían ser independientes.¹²⁹

Utilidad – aplicaciones prácticas

La predicción del riesgo epidémico es un prerrequisito para la intervención efectiva en epidemias y cuanto mayor sea el tiempo disponible antes de la epidemia, mejor será el impacto de las intervenciones. Allí donde las enfermedades tienen un gran componente climático debería ser posible incorporar la monitorización del clima, e incluso la predicción meteorológica, a los procesos de vigilancia epidemiológica.¹⁴²

Debido a la naturaleza caótica de la atmósfera, las predicciones estacionales son necesariamente probabilísticas, y están definidas por integraciones múltiples de modelos climáticos determinísticos. Así, un sistema multi-modelo (en el cual fueron integrados resultados de cuatro modelos quasi-independientes), se postuló como superior a ningún sistema individual en términos de herramienta de trabajo y valor económico potencial. Este modelo predijo con éxito el comienzo y final del fenómeno de El Niño en 1997–1998 y su impacto sobre el clima en África. El exceso de lluvia predicho correctamente a partir de estos modelos en África del Este en 1997–1998, fue asociado con epidemias de malaria devastadoras.¹⁴³

El proyecto EU DEMETER (Development of a European Multimodel Ensemble system for seasonal to interannual prediction) tiene como objetivo desarrollar un sistema de predicción estacional del clima para uso operacional de diferentes sectores, incluyendo los servicios de salud en el trópico, y particularmente en África.¹⁴⁴ En los últimos años, seis modelos oceánico-atmosféricos globales han sido instalados en Europa en un único supercomputador en el European Centre for Medium Range Weather Forecasting,

en Reading, Reino Unido. La estandarización de los formatos de archivos y de los resultados de los modelos supondrá que las diferencias entre modelos pueden ser evaluadas, los errores sistemáticos eliminados, y que los 54 componentes finales (seis modelos, nueve conjuntos: por ejemplo, precipitación, temperatura, humedad) sean integrados en un sistema multi-modelo. El grupo de investigación del International Research Institute for Climate Prediction (IRICP) de la Universidad de Columbia, Nueva York, evalúa los resultados de este sistema a través de modelos estadísticos y basados en la epidemiología de enfermedades asociadas a variables climáticas (por ejemplo malaria y meningitis meningocócica epidémica). Los resultados de los modelos de estas enfermedades representarán una distribución de probabilidad de riesgo de enfermedad.¹⁴⁵

1.6.4 ESTADO ACTUAL DE LA PREDICCIÓN DE EPIDEMIAS MEDIANTE VMA

Limitaciones actuales de los MEWS

Aún no se ha alcanzado el completo potencial práctico de los MEWS. El mapeo y la estratificación detallados de las zonas en relación al riesgo todavía no están disponibles para muchos de los distritos propensos a epidemias. La relación entre los indicadores de alerta temprana y la malaria es compleja, variable y regionalmente específica. Como consecuencia, los umbrales de acción operacional deben ser creados de manera separada y específica para cada distrito. Al mismo tiempo, muchos países adolecen de recursos humanos entrenados para emitir, interpretar, utilizar o responder a las predicciones tanto a nivel nacional como a nivel de distrito.

Uno de los obstáculos para el desarrollo práctico de los MEWS locales es la falta de datos fiables de morbilidad y de datos climáticos representativos así como de otros factores de riesgo. Aún no se han estandarizado métodos para validar los sistemas de predicción disponibles hasta el momento, y la validación a menudo está basada en datos retrospectivos con escasos datos prospectivos como para permitir un estudio detallado de las correlaciones. Además, una de las limitaciones inherentes a la utilización de modelos matemáticos de predicción se

refiere a que, como en cualquier modelo ajustado, los resultados predigan mejor los datos que han servido de base para la creación del modelo que datos nuevos, no relacionados; por tanto, es esencial contrastar los resultados del modelo con otros datos nuevos para comprobar si el modelo es suficientemente robusto como para ser capaz de predecir casos futuros de malaria.¹²⁹

Estado actual del desarrollo de los MEWS

En los últimos y recientes años, los MEWS en África han pasado del nivel de investigación al nivel de herramienta práctica de salud pública. En la región sur de África están mostrando prometedores resultados: el Southern Africa Development Cooperation's Drought Monitoring Centre (SADC–DMC) en Botswana provee al Programa de Control de Malaria con valoraciones periódicas del estatus de sequía y seguridad alimentaria.¹⁴⁶ Por otro lado, países como Botswana, Swazilandia, y en menor medida Madagascar, Tanzania y Namibia utilizan rutinariamente la precipitación, la temperatura y el estado de vulnerabilidad de la población como indicadores de alerta temprana de epidemias de malaria. Estos indicadores también son monitorizados en los lugares centinelas del proyecto HIMALⁱⁱ para desarrollar sistemas de predicción y detección precoz de epidemias de malaria en las tierras altas de Kenia y Uganda, y en Madagascar.

En Sudamérica, el Programa Nacional de Control de Malaria de Brasil trabaja con el Ministerio de Agricultura en la planificación e implementación de nuevos proyectos agrícolas con el objeto de prevenir las epidemias que históricamente ha sufrido la región amazónica. Además, la Organización Meteorológica Mundial (WMO) ha establecido un centro en Guayaquil, Ecuador, para desarrollar Early Warning Systems para la salud y el desarrollo, incluidos la prevención y el control de la malaria.¹⁴⁷

Otras actividades relacionadas con los MEWS son beneficiosas en el sentido de aumentar el conocimiento, ayudando a los países a identificar regiones propensas a sufrir epidemias y a considerar qué factores de riesgo deben ser monitorizados y cómo utilizar las diferentes opciones de control en el tiempo de

ⁱⁱ The Highlands Malaria Project es un proyecto conjunto entre los Ministerios de Salud de Kenia y Uganda, la London School of Hygiene and Tropical Medicine y la Universidad de Oxford, en Inglaterra. Ha sido un componente del proyecto MARA–ARMA desde 1998.

que se dispone antes de una epidemia. Los datos obtenidos por sensores remotos vía satélite (por ejemplo NDVI, RFE, densidad de población) son utilizados de manera creciente para predecir y mapear los riesgos de transmisión de la malaria. Nueve países, Eritrea, Etiopía, Kenia, Mali, Níger, Pakistán, Senegal, Uganda y Zambia, incluyeron MEWS con monitorización de variables climáticas y de vulnerabilidad en su solicitud 2004–2005 al Fondo Global para la lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria (GFATM), como parte de sus planes de acción para la prevención y el control de epidemias de malaria.⁹⁴

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Este trabajo surge de la necesidad de crear herramientas que permitan anticipar las respuestas oportunas para disminuir el sufrimiento de las poblaciones expuestas a epidemias de malaria. En Karuzi, una provincia de Burundi, se produjo entre los años 2000 y 2001 una epidemia de malaria que produjo devastadoras consecuencias en cuanto a morbi–mortalidad de la población y en cuanto a merma de los servicios sanitarios. Los sistemas de alerta temprana de epidemias o MEWS locales –vigilancia epidemiológica– no funcionaron y las intervenciones sanitarias para detener o aminorar la progresión del daño llegaron tarde. El estudio en profundidad de las diferentes variables implicadas en el desencadenamiento y magnitud de dicha epidemia puede ayudar a crear herramientas fiables y oportunas para amortiguar las consecuencias de las epidemias a nivel local.

Se parte de las siguientes hipótesis de trabajo:

- a) Existe una asociación demostrada y ampliamente documentada entre variables medioambientales y epidemias de malaria, aunque con variaciones locales, las cuales no permiten su utilización generalizada para la creación de modelos predictivos y de alerta temprana de dichas epidemias.
- b) La creación de modelos matemáticos basados en el análisis de series temporales de incidencia y de variables medioambientales, de la zona en que se produjo la epidemia objeto del estudio, proporciona una herramienta mejorada y aplicable a nivel local para obtener una pronta respuesta, con el objetivo de disminuir la morbi–mortalidad ante futuras epidemias.

Se pretende alcanzar los siguientes objetivos:

1. Describir la epidemia de malaria en la provincia de Karuzi, Burundi, ocurrida entre los años 2000 y 2001.
2. Crear modelos de predicción de incidencia de malaria para la zona de estudio que estén basados en el análisis de una serie temporal suficiente, tanto de la variable epidemiológica principal como de variables medioambientales recogidas sobre el terreno y a través de satélites orbitales.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 ÁREA DE ESTUDIO

Burundi se encuentra situado en el Este de África (latitud: 2°54' - 4°26'; longitud: 28°50' - 30°53'), en la llamada Región de los Grandes Lagos, entre Tanzania y el lago Tanganika. Cuenta aproximadamente con 7,2 millones de habitantes en un área geográfica densamente poblada.¹⁴⁸ Administrativamente, el país se divide en 17 provincias, 116 comunas y 2.556 colinas (media: 2.800 habitantes por colina). Véase mapa en el Anexo 2.

El presente estudio se realiza en la Provincia de Karuzi situada en la zona Central-Este del país. La provincia se subdivide en siete comunas (Buhiga, Gitaramuka, Shombo, Gihogazi, Nyabikere, Mutumba, Bugenyuzi) y sólo existe un Sector de Salud, el de Buhiga, que comprende las siguientes estructuras sanitarias: el Hospital Provincial (100 camas) y 11 Centros de Salud (311 camas): Buhiga, Karuzi, Rutonganika, Gitaramuka, Nyabibuye, Rusi, Nyabikere, Gatonde, Gihogazi, Rabiro, Bugenyuzi. Véase el Anexo 3.

El clima es de tipo tropical, atemperado por el relieve. La temperatura media anual varía entre 10,5 y 13°C de mínima, y 25,5 y 28,5°C de máxima, y está en función de la altitud. Por tanto, sobre el clima existe una gran influencia de la altitud, que en esta provincia varía entre los 1.500 y los 1.900 metros.

El agente casi exclusivo de la malaria en Karuzi es *P. falciparum*. Dos vectores de la enfermedad se identifican en la zona: *Anopheles gambiae s.l.*, el vector principal (distribuido 96% *A. arabiensis* y 4% *A. gambiae s.s.*), y *A. funestus*, más accesorio (3–6% de los *Anopheles* capturados). Tanto la provincia de Karuzi como las provincias cercanas de Ngozi y Kayanza, constituyen zonas de baja transmisión de malaria –hipo-mesoendémicas– donde la población sólo desarrolla inmunidad parcial y donde los distintos grupos de edad son afectados con la misma gravedad. Durante todo el periodo de estudio el tratamiento de primera línea de la malaria clínica no complicada fue la cloroquina en monoterapia, siendo la combinación de sulfadoxina-pirimetamina el tratamiento de segunda elección.⁶⁸

3.2 TIPO DE ESTUDIO

En el presente trabajo se realizan dos tipos de estudio:

- Descriptivo de morbi–mortalidad y de variables medioambientales
- Longitudinal ecológico de series temporales

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se estudia a toda la población de la Provincia de Karuzi, Burundi: 302.062 habitantes (población menor de 5 años: 58.902 –19,5%–), según la encuesta de población de Septiembre de 2000. Véase el Anexo 4.

3.4 VARIABLES DE ESTUDIO

3.4.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

1. *Nº Casos notificados de malaria*. Variable cuantitativa. Número de casos de malaria registrados en las estructuras sanitarias de la provincia (centros de salud y hospital de referencia). Incluye los siguientes tipos:
 - a) Nº Casos de malaria simple (casos con sospecha de malaria): número de personas con episodio febril de más de 38°C, sin signos de otras infecciones (como infecciones respiratorias, urinarias, otitis, meningitis, sarampión o absceso).
 - b) Nº Casos de malaria complicada: número de personas con criterios de malaria simple y además vómitos repetidos o incapacidad de tragar sólidos o líquidos. Existe confirmación parasitológica en todos los casos.
 - c) Nº Casos de malaria severa: número de personas con criterios de malaria simple y además uno de los criterios siguientes (confirmación parasitológica en todos los casos): dificultades para hablar, sentarse o caminar; alteración de la conciencia; presencia de convulsiones; presencia de ictericia; presencia de anemia grave; presencia de oligo-anuria; presencia de shock hipovolémico; presencia de disnea intensa.

La variable “Número de casos de malaria resistente o con fracaso terapéutico” se recogió del registro hospitalario pero no se incluye en los datos de morbilidad. Se define como: número de pacientes que se presentan con fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) tras 72 horas y dentro de los 7 días siguientes al diagnóstico de malaria y a la aplicación de un tratamiento antimalárico (un caso de fracaso terapéutico puede presentarse tras un tratamiento de cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina y/o quinina). También requiere confirmación parasitológica.

2. *Nº Muertes por malaria*. Variable cuantitativa. Número de muertes por malaria registrado en las estructuras de salud de la provincia (centros de salud y hospital de referencia) con confirmación microbiológica de parasitemia en todos los casos.
3. *Edad (años cumplidos)*. Variable cuantitativa discreta. Los datos de morbilidad y mortalidad obtenidos se presentan para diferentes grupos de edad.
4. *Localización geográfica*. Variable cualitativa nominal.

Otras variables estudiadas:

- *Nº de Ingresos hospitalarios por malaria*. Variable cuantitativa. Número de casos de malaria registrados al ingreso en el hospital provincial de Buhiga.

3.4.2 VARIABLES MEDIO-AMBIENTALES

1. *Precipitación (P)*. Expresada en milímetros-mm (equivalente a litros/m²). Variable cuantitativa. Se presenta como precipitación acumulada mensual. Se dispone de datos de precipitación acumulada mensual desde 1960 hasta 2003, con los que se realiza el cálculo del promedio de esta variable para cada mes del año.
2. *Temperatura mínima (Tmin)*. Expresada en grados centígrados-°C. Variable cuantitativa. Se presenta como promedio mensual. Se dispone de datos de temperatura mínima media mensual desde 1980 hasta 1983, y desde 1991

hasta 2003, con los que se realiza el cálculo del promedio de esta variable para cada mes del año.

3. *Temperatura máxima (Tmax)*. Expresada en grados centígrados-°C. Variable cuantitativa. Se presenta como promedio mensual. Se dispone de datos de temperatura máxima media mensual desde 1980 hasta 2003, con los que se realiza el cálculo del promedio de esta variable para cada mes del año.
4. *Índice Normalizado de Vegetación (NDVI)*. Variable cuantitativa (valores entre 0 y 0,75). El sensor denominado Radiómetro Avanzado de Muy Alta Resolución (RAMAR - AVHRR), a bordo de los satélites NOAA y con una resolución espacial de 8km, ha demostrado ser una herramienta muy poderosa en la monitorización ambiental debido a su capacidad para valorar el estado de la vegetación. El NDVI es un índice relacionado con la cantidad de vegetación verde en la superficie terrestre y es el índice de vegetación más utilizado; se dispone de datos de archivo desde principios de los años 80.¹³¹ Para el presente estudio se utiliza como dato el promedio mensual de las observaciones de satélite originales (una cada 10 días). Véase el Anexo 5.
5. *Altitud*. Expresada en metros-m. Variable cuantitativa. Se obtuvo del Modelo de Elevación Digital (DEM) para África (resolución 1:1.000.000; sistema de coordenadas latitud-longitud) que fue creado a partir del Mapa Digital Mundial (DCW) del US Geological Survey-EROS Data Centre. Su precisión absoluta está calculada para un error de 1.000m en horizontal y ± 100 m en vertical, con un intervalo de confianza del 90%.¹⁴⁹ La altitud corresponde a cada una de las diferentes comunas de la provincia (promedio de altitud). Cuando fue necesario se agruparon las comunas en “meseta” y “valle” en función de la altitud: 1.700-1.850m (meseta) y 1.500-1.600m (valle). Véase Anexo 6.

Para la presentación de algunos resultados relacionados con las variables medioambientales se realizaron los diferenciales de estas variables, mediante el siguiente cálculo:

Diferencial Variable X = Valor mensual de la Variable X en el periodo de interés sustraído el Valor mensual basal de la Variable X (obtenido de la media de la variable para cada mes, a partir de una serie temporal larga: 10 años ó más).

3.5 FUENTES DE DATOS

1. *Encuesta de población de la provincia de Karuzi*. Esta encuesta se realizó en el mes de Septiembre de 2000 al mismo tiempo que la encuesta nutricional en la provincia de Karuzi. Fuente: Oficina Provincial de Salud de Karuzi y Médicos Sin Fronteras–Bélgica.
2. *Registro de morbilidad mensual de malaria de los 11 Centros de Salud y del Hospital Provincial de Buhiga*. Periodo: Enero de 1997 a Diciembre de 2003. Fuente: Ministerio de Salud Pública de Burundi y Médicos Sin Fronteras–Bélgica. Del registro de morbilidad de los centros de salud sólo se dispone de datos desagregados por tipo de malaria y por edad hasta Abril de 2001 (incl.)
3. *Registro de morbilidad semanal de malaria de los 11 Centros de Salud y del Hospital Provincial de Buhiga*. Periodo: semana epidemiológica 35 de 2000 (mes de Agosto) a semana epidemiológica 52 de 2003 (mes de Diciembre). Fuente: Ministerio de Salud Pública de Burundi y Médicos Sin Fronteras–Bélgica.
4. *Registro de morbilidad y mortalidad mensual por malaria (desagregados por grupo de edad y tipo de malaria) del Hospital Provincial*. Periodo: Agosto 1999 – Abril 2001. Fuente: Ministerio de Salud Pública de Burundi y Médicos Sin Fronteras–Bélgica.
5. *Datos de variables medioambientales:*
 - a. Precipitación media mensual obtenida por registro instrumental. Fuente: Estación Meteorológica de Buhiga, provincia de Karuzi (Institut Géographique du Burundi – Service d'Agroclimatologie).
 - b. Temperaturas mínimas y máximas promedio mensuales obtenidas por registro instrumental. Fuente: Estación Meteorológica de Buhiga,

provincia de Karuzi (Institut Géographique du Burundi – Service d'Agroclimatologie).

- c. NDVI – Índice Normalizado de Vegetación promedio, cada 10 días.

Fuente: ADDS, disponible en Internet.¹³¹

3.6 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

A partir de la información obtenida de las diferentes fuentes se elaboró una base con datos mensuales para todas las variables, y otra con datos semanales únicamente para la variable “número de casos de malaria notificados”. A partir de los datos de morbilidad y mortalidad se definieron y crearon nuevas variables que se describen a continuación:

1. *Tasa de Incidencia de Malaria Mensual (TIMM)*. Para su cálculo se utilizó como numerador el número de nuevos casos notificados de malaria en un mes (excepto los casos de malaria resistente) y como denominador la población total del área geográfica para el mes especificado. Para el cálculo de la incidencia de los años distintos a 2000 (años 1997 a 1999, y años 2001 a 2003), se utilizó como denominador la población estimada a partir de la Tasa Anual de Crecimiento de Población para Burundi proporcionada por la División de Población de las Naciones Unidas (véase el Anexo 4). En los casos de malaria correspondientes al centro de salud de Buhiga están incluidos los que se muestran en la descripción de los casos del Hospital, ya que los casos ingresados en el hospital han sido registrados y remitidos previamente desde este centro de salud a la estructura hospitalaria; por tanto, para el cálculo de esta variable se excluyen los datos del registro hospitalario.
2. *Tasa de Incidencia de Malaria Semanal (TIMS)*. Se utilizó como numerador el número de nuevos casos notificados de malaria en una semana (excepto los casos de malaria resistente) y como denominador la población total del área geográfica elegida para la semana especificada. En las semanas 47 de 2000 (20-26 de Noviembre) a 9 de 2001 (26 de Febrero a 4 de Marzo) se puso en marcha un servicio de clínicas móviles para evitar la pérdida de casos en las poblaciones con menos accesibilidad a las estructuras de salud. Estos datos no

se incluyeron en el numerador para el cálculo de las tasas de incidencia semanal ni mensual debido a la deficiente calidad del registro: falta de asignación geográfica, no registro de tipo de caso de malaria, no registro de edad y no registro de mortalidad.

3. *Tasa de Incidencia de Malaria Complicada y Severa Mensual (TIMCySM)*. Para su cálculo se utilizó como numerador el número de nuevos casos registrados de malaria complicada y severa en un mes y como denominador la población total del área geográfica para el mes especificado. Al igual que en la tasa anterior, en los casos de malaria correspondientes al centro de Salud de Buhiga están incluidos los que se muestran en la descripción de los casos del Hospital.
4. *Tasa de Mortalidad por Malaria Mensual (TMMM)*. Se utilizó como numerador el número de muertes por malaria registrado en las estructuras sanitarias y como denominador la población total del área geográfica elegida para el mes especificado.
5. *Letalidad por malaria complicada y severa (LM)*. A partir de los datos de morbilidad y de mortalidad por malaria de las estructuras sanitarias se pudo calcular la letalidad de la malaria complicada y severa para el periodo epidémico: número de muertes por malaria complicada y severa dividido entre el número de casos notificados de malaria complicada y severa.
6. *Umbral Epidémico (UE)*. Se calculó el umbral o dintel epidémico mensual, por encima del cual se define un aumento de casos de malaria como epidemia, a partir de la morbilidad registrada en toda la provincia de Karuzi: media de morbilidad total por malaria para cada mes, entre los años 1997 y 2003, más 1,96 (Z, $p=0,05$) multiplicado por la Desviación Estándar (DE). Así:

$$\text{Umbral Epidémico} = \text{Media Mensual} + (1,96_{p=0,05} \times \text{DE})$$

Se excluyeron del cálculo aquellos meses considerados de alta incidencia. Los meses con morbilidad por encima del umbral elegido se consideraron

epidémicos. Este método fue propuesto por Cullen *et al* y ha sido explicado en el capítulo de Introducción.¹³⁴ Estrictamente, la media aritmética $\pm 1,96$ veces la DE captura el 95% de los datos en una distribución normal.¹⁵⁰ En el caso del UE semanal se utilizaron para su cálculo datos de los años 2000 a 2003 ambos incluidos. Salvedad: aunque no se dispone de los cinco años mínimos para considerar este indicador válido se ha optado por mostrarlo dado el interés de su comparación con el UE mensual.

7. *Índice Epidémico (IE)*. El índice epidémico relaciona la magnitud de la epidemia con los niveles basales. En el presente estudio se utilizaron la variable morbilidad mensual para su cálculo: Número de casos observado (notificado) durante un mes del periodo epidémico dividido por el número de casos medio basal o esperado del mismo mes o semana (media mensual de al menos 5 años no epidémicos). Para el IE semanal, es necesario reseñar la misma salvedad establecida para el UE semanal.

3.7 PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES DE SATÉLITE

Como se ha comentado en el capítulo de Introducción, el ADDS, desarrollado por la agencia estadounidense de cooperación –USAID, ofrece de forma gratuita imágenes de la distribución de variables como el NDVI en periodos de diez días para todo el continente africano, desde hace décadas. Esta información puede ser analizada utilizando el programa informático Windisp[®] distribuido también gratuitamente en Internet por USAID/FAO.

La secuencia de proceso de las imágenes desde su obtención en la página web del ADDS, hasta su transformación en datos numéricos de las variables medioambientales se describe brevemente a continuación:

1. Descarga de los archivos de imágenes de la variable para la zona deseada y con el intervalo temporal deseado, desde el ADDS hasta nuestro ordenador.
2. Importación y encabezamiento de las imágenes con el Programa Windisp[®]: dotar a las imágenes de las características geo-referenciales necesarias para su correcta apertura e interpretación.

3. Apertura y visualización de las imágenes con el programa Windisp[®]: se encuadran en la zona deseada, se proyectan los puntos (vectores de posición) que van a ser objeto de proceso (centros de salud, hospitales, municipios, etc), y se proyectan los mapas (polígonos de posición) que necesitemos para comprobar su correcta ubicación.
4. Procesamiento de las estadísticas (datos numéricos de la variable) con el programa Windisp[®]: para cada vector de posición seleccionado el programa extrae un dato numérico de la variable de cada imagen, de modo que se obtiene finalmente una serie temporal de datos correspondientes a dicho vector de posición.

3.8 PROCESAMIENTO DE LAS SERIES TEMPORALES

Para la creación de modelos predictivos de incidencia de malaria se utilizarán las series temporales de datos mensuales de las variables TIMM, P, Tmin, Tmax y NDVI, desde el año 1997 hasta el año 2003, ambos inclusive. Previamente, es necesario establecer unas asunciones epidemiológicas que sirvan de base al análisis matemático.

3.8.1 BASES EPIDEMIOLÓGICAS DEL MODELO DE PREDICCIÓN

La relación de diversos factores con la transmisión de la malaria fue descrita por MacDonald en 1957 tal y como se ha expuesto con anterioridad.⁸⁰ En esta relación, los factores determinantes son la densidad de población vectorial, la capacidad de transmisión (basada en la supervivencia del vector, y duración del periodo de incubación extrínseco–PIE), y la inmunidad del huésped humano susceptible. De los datos meteorológicos disponibles en nuestro estudio, la lluvia influye en la población vectorial (mediante la capacidad de producción y maduración larvaria) y se refleja en el NDVI, y la temperatura influye en la capacidad de transmisión (disminuyendo el PIE). Nuestra hipótesis se basa en que en zonas del trópico superiores a 1.200m de altitud, el factor limitante más determinante en la transmisión de la malaria es la temperatura mínima (pues por debajo de 16°C se interrumpe la maduración del parásito (reproducción sexual y desarrollo de esporozoítos). En general, las zonas tropicales entre 25° N y 25° S de

latitud, y altitudes entre los 1.000 y 2.000m, tienen unas precipitaciones mensuales suficientes para mantener lechos húmedos abundantes donde se desarrollen las larvas del vector. En situaciones de aumentos importantes de la tasa de incidencia (epidemias), los factores que pueden explicar de forma plausible las fluctuaciones en la transmisión serían:

- un aumento de la temperatura mínima: permitiría la prolongación de la transmisión estacional y un efecto “escalera” de sobreinfecciones repetidas con aumento de la parasitemia y anemia hasta dinteles clínicos.
- un aumento de la temperatura máxima, disminuyendo el PIE con un efecto exponencial en la capacidad vectorial de transmisión.
- un aumento de lluvia, y por tanto un aumento de la densidad de vegetación (NDVI), con el efecto de aumento de la población vectorial e incremento lineal de la transmisión.
- un aumento del reservorio poblacional del parásito, reflejado en el aumento de la tasa de incidencia, que induce un aumento de la velocidad de transmisión.

3.8.2 BASES MATEMÁTICAS PARA LA MODELACIÓN

Tomando en consideración las asunciones epidemiológicas anteriormente expuestas, se propone la siguiente forma general para el modelo de estimación de tasa de incidencia esperada de malaria.

Si representamos por I_t la tasa de incidencia de malaria en un mes t , por P_t el nivel de precipitación acumulada mensual en ese mes, por T_t a la temperatura promedio mensual (mínima o máxima) en ese mismo mes, por V_t el NDVI promedio en ese mes, por p al periodo de oscilación estacional para estas tres últimas variables, y por I_{t+k} la tasa de incidencia de malaria en un mes futuro distante k meses del mes t , se presupone la siguiente relación de influencia:

$$\sum \alpha_t * \sum \beta_{sen} [(2\pi/p)P_t * T_t * V_t] \longrightarrow I_{t+k} \quad [1]$$

Esta relación expresa que una combinación lineal o acumulativa de valores anteriores de la tasa de incidencia, como estimador del reservorio poblacional, por

una parte, y la combinación acumulativa de niveles alcanzados en el pasado por lluvia, temperatura e índice de vegetación, como estimadores de la capacidad vectorial, por otra, se combinan entre sí para influir sobre valores futuros de la tasa de incidencia. De entre las variables Tmin y Tmax tan sólo se utilizará en el modelo aquella que resulte más significativa, con el objeto de evitar la sobrecarga del mismo con variables que a priori pueden tener una influencia similar en la tasa de incidencia. El término que incluye lluvia, temperatura e índice de vegetación le confiere una oscilación a la incidencia de malaria con un periodo proporcional a su estacionalidad común. En la expresión [1], α es el coeficiente de regresión lineal para la tasa de incidencia y β es un parámetro estimado por regresión que determina la amplitud de la oscilación estacional. El empleo de * como operador para enlazar las componentes expresa que no conocemos a priori la forma en que se relacionan entre sí, interrelaciones que serán determinadas por ensayo y error. En el modelo se combinarán tantos de estos términos como resulten significativos sus coeficientes de autocorrelación y correlación cruzada con la tasa de incidencia en sus correspondientes retardos a nivel $p \leq 0.05$.

3.8.3 PROCESAMIENTO DE LAS SERIES TEMPORALES: CREACIÓN DE MODELOS

Los pasos que se llevan a cabo en el procesamiento de los datos para alcanzar los dos objetivos que se pretenden son diferentes. A saber, i) creación de un modelo de predicción de la tasa de incidencia, y a partir de este, ii) creación de un canal de epidemia o canal de tasa de incidencia no epidémica con el fin de establecer una comparación con los métodos de detección de epidemias utilizados habitualmente en la misma zona.

Creación del modelo de predicción de la tasa de incidencia

1. Exploración de las series de tasa de incidencia, temperatura mínima y máxima, precipitación y vegetación, para identificar sus regularidades.
2. Análisis de tendencia y periodograma de la tasa de incidencia con transformadas rápidas de Fourier y de Tukey para identificar oscilaciones periódicas a modelar.

3. Correlogramas simple (ACF) y parcial (PACF) para la tasa de incidencia, con retardos igual a su periodo de oscilación. Identificación, ajuste y valoración de la ecuación ARIMA que explique la tasa por sus valores en el pasado, para emplearlo como término del modelo [1].
4. Periodogramas con transformada rápida de Fourier de las series de precipitación, temperatura y vegetación, para identificar oscilaciones estacionales y su periodo p en [1]. Correlaciones cruzadas (CCF) de estas tres series con el residuo dejado por ARIMA en la serie tasa de incidencia, para identificar retardos de la influencia.
5. Combinación de términos ARIMA y de componente ambiental para conformar el modelo [1]. Estimación de los coeficientes de regresión lineal de los términos y bondad de ajuste del modelo.

Finalmente, se dará al modelo entrada sucesiva de los valores de tasa de incidencia observada, valores de precipitación, temperatura y vegetación de las series, en sus correspondientes retardos, para obtener así las tasas esperadas de incidencia de malaria en cada momento de la ventana temporal de la serie.

La prueba del modelo creado se realizará sobre la serie 1997–2003 de tasa de incidencia de malaria, comprobando su fiabilidad mediante el contraste de cada tasa predicha con la observada ese mes. El criterio de fiabilidad del pronóstico consiste en verificar que:

- a) La diferencia entre valor predicho y observado sea un ruido blanco, o variable aleatoria normal con media 0 y desviación 1. La condición de aleatoriedad de la diferencia se comprobará con su periodograma y la prueba de rachas, y la de normalidad con su histograma y la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
- b) Las diferencias no sobrepasen más del 5% los límites de su intervalo de confianza al 95%. Se contarán las salidas de las diferencias fuera de su intervalo de confianza en el diagrama de dispersión de la diferencia (eje y) respecto a la tasa observada (eje x),
- c) Las diferencias no presenten tendencia a aumentar ni disminuir cuando la tasa observada crezca, es decir, que la precisión del pronóstico no dependa de la magnitud de la tasa. Para comprobar esto se estimará la correlación

de la diferencia con la tasa observada mediante el coeficiente lineal de Pearson. También se hallará la significación estadística de la pendiente de la diferencia respecto a la tasa observada mediante análisis de tendencia.

Creación del canal de tasa de incidencia no-epidémica

Una vez obtenido el modelo de predicción de tasa de incidencia, se procederá de la siguiente manera para la creación del canal de tasa de incidencia no-epidémica.

Se dará entrada sucesiva al modelo de las tasas estimadas con el propio modelo (excepto el primer valor: tasa observada en Enero de 1997), valores de precipitación, temperatura y vegetación de las series, en sus correspondientes retardos, para obtener las tasas de incidencia no-epidémica que conforman la ventana temporal del canal. Los umbrales del canal se estiman con una confiabilidad del 95%, a partir del ruido residual dejado por el modelo en la tasa base.

La comprobación de la fiabilidad del canal se hará contrastándolo con la serie base de tasas de incidencia. El criterio de fiabilidad es la capacidad del canal para identificar ascensos significativos de la tasa de incidencia de malaria. Este criterio se determinará una vez estudiada la serie de tasa de incidencia. La fiabilidad del canal también se valorará en su aspecto pronóstico contrastando las tasas esperadas determinadas por el canal para el periodo 2003, con los valores observados de esta última. El criterio de fiabilidad ahora es la capacidad del canal predicho para captar el reflejo de una intervención sanitaria sobre la incidencia, y cuyo impacto se determinará al estudiar la serie de la tasa de incidencia de malaria en este año.

3.9 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA GENERAL

Técnicas de epidemiología descriptiva: datos epidemiológicos y de variables medio-ambientales. Análisis estadístico con EpiInfo2002[®] (distribuido gratuitamente en Internet por los Centers for Disease Control-CDC de Estados Unidos). El procesamiento de las series temporales se realiza con los paquetes estadísticos SPSS[™] 13.0 de SPSS Co., y Statgraphics Plus[®] 5.1 de Statistical

Graphics Co., estableciendo en todas las pruebas un nivel de significación bilateral de 0.05.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA EPIDEMIA DE KARUZI 2000–2001ⁱⁱⁱ

4.1.1 MAGNITUD

Al igual que sucede en el estudio de cualquier epidemia, la magnitud de la misma se describe a través de la morbilidad y la mortalidad en la población a riesgo y para un tiempo determinado. El índice epidémico también ayuda a cuantificar la relación que existe en la zona entre la morbi–mortalidad basal y la de un periodo epidémico.

Morbilidad (notificación de nuevos casos)

Morbilidad poblacional global

El número total de nuevos de casos de malaria notificados durante el periodo epidémico (como se verá más adelante, Noviembre de 2000 a Mayo de 2001) y para el conjunto de la provincia de Karuzi fue de 588.681, lo que nos proporciona la siguiente Tasa de Incidencia Media Mensual por Malaria:

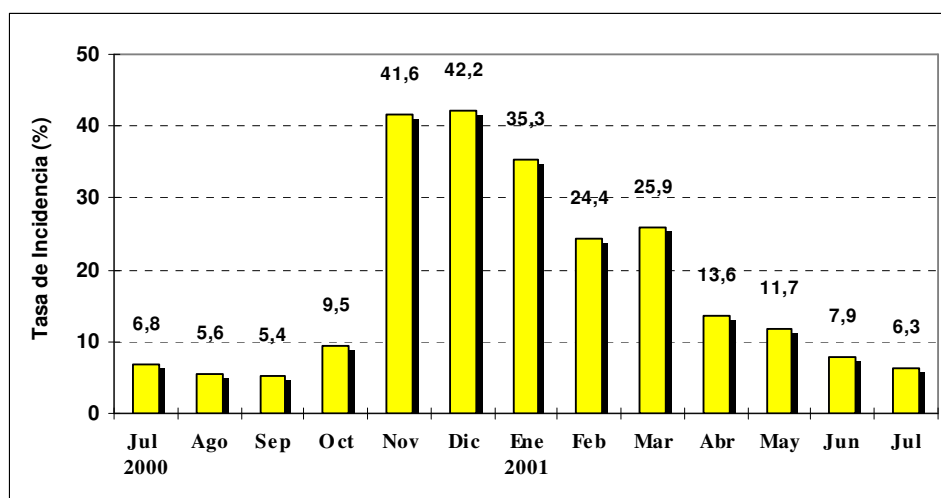
$$588.681 \text{ casos de malaria} / 302.062 \text{ personas, 7 meses} =$$

$\text{TIMMM} = 27,8 \text{ casos de malaria} / 100 \text{ personas y mes}$

Aunque esta cifra corresponde a la incidencia media mensual en los siete meses epidémicos, hubo meses en los que se alcanzaron Tasas de Incidencia superiores al 40% (Noviembre y Diciembre). La siguiente figura muestra la evolución de estas tasas.

ⁱⁱⁱ NOTA.- A lo largo de la descripción de la epidemia se mostrarán algunos indicadores en los que el periodo epidémico variará en función de la disponibilidad de los datos. Cuando no se tuvo oportunidad de tomar el periodo epidémico propiamente dicho (Noviembre 2000–Mayo 2001), debido a la falta de datos del mes de Mayo 2001, se mostrarán los resultados de estos indicadores para el periodo Octubre 2000–Abril 2001 con el fin de tener una aproximación de los mismos para el conjunto de siete meses.

Figura 4.1. Tasa de Incidencia de Malaria Mensual en la Provincia de Karuzi. Periodo Julio 2000 – Julio 2001.



La **Tasa de Incidencia Acumulada** para el periodo Noviembre 2000–Mayo 2001 fue de **194,9 % en 7 meses**.

Se dispone de datos semanales de morbilidad por malaria en la provincia de Karuzi, lo que nos permite el cálculo de la Tasa de Incidencia Media Semanal por Malaria:

$$585.174 \text{ casos de malaria} / 302.062 \text{ personas}, 30 \text{ semanas} =$$

$$\text{TIMSM} = 6,4 \text{ casos de malaria} / 100 \text{ personas y semana}$$

La diferencia entre los casos mensuales y semanales de malaria viene dada por el hecho de que el comienzo y final de la epidemia, según se define por el umbral epidémico, son distintos en función de que se utilice como unidad temporal la semana epidemiológica o el mes natural. Esta observación se detallará más adelante.

En cualquier caso, la Tasa de Incidencia Acumulada no varía sustancialmente cuando se realiza el cálculo a partir de semanas epidemiológicas: **193,7 % en 30 semanas**.

Morbilidad de malaria complicada y severa

Los siguientes datos se refieren a los casos de malaria complicada y severa –según la definición aceptada– que precisaron ingreso tanto en el hospital de referencia de Buhiga

como en las estructuras de salud periféricas durante el periodo epidémico. Para el cálculo de este indicador se utilizan datos desde el mes de Octubre de 2000 hasta el mes de Abril de 2001.

El número total de casos de malaria complicada y severa registrados en este periodo fue de 69.997 casos, lo que supone el **12%** de los casos totales de malaria para el mismo periodo. La tasa de incidencia de este tipo de casos es la siguiente:

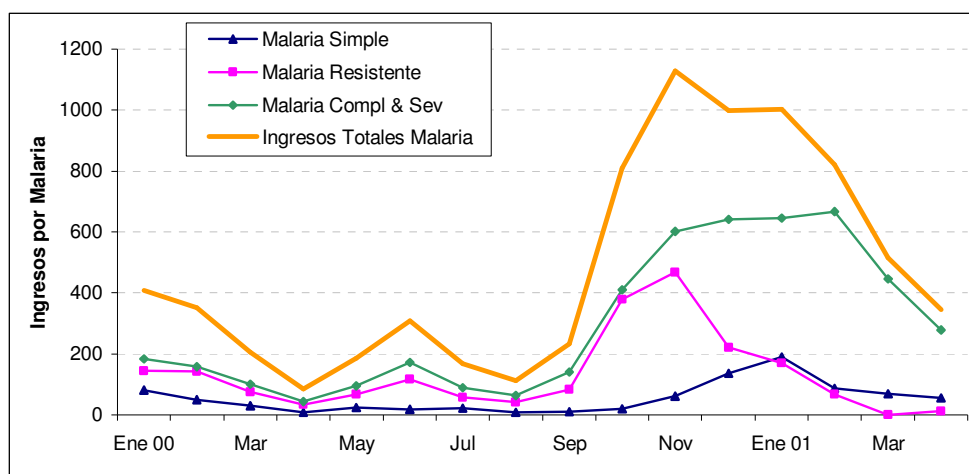
Tasa Incidencia Media Mensual de Casos por Malaria Complicada y Severa (Oct 2000–Abr 2001) = N° de casos registrados / población de referencia, 7 meses =

$$69.997 \text{ casos} / 302.062 \text{ habs, 7 meses} =$$

$$\text{TIMMMCyS} = 3,3 \text{ casos} / 100 \text{ personas y mes}$$

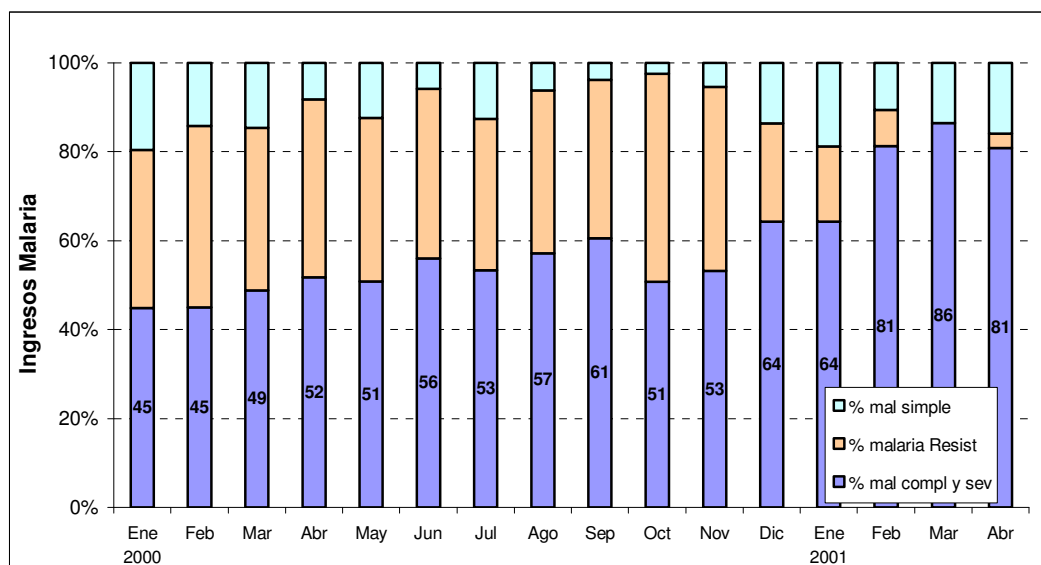
La figura 4.2 muestra la evolución de los ingresos en el hospital de referencia en función del tipo de malaria diagnosticada.

Figura 4.2. Ingresos por malaria en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000 – Abril 2001.



La figura 4.3 muestra el aumento progresivo de la proporción de ingresos por malaria complicada y severa respecto de otros tipos de malaria en el hospital de Buhiga.

Figura 4.3. Proporción de ingresos por malaria según tipos en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000 – Abril 2001.



Mortalidad v letalidad

Se dispone de datos de mortalidad obtenidos de los registros de las estructuras de salud periféricas y del hospital de referencia para el periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.

El número total de muertes por malaria registradas en este periodo fue de 519 (259 a nivel hospitalario y 260 a nivel periférico), lo que arroja la siguiente Tasa de Mortalidad Media Mensual por Malaria:

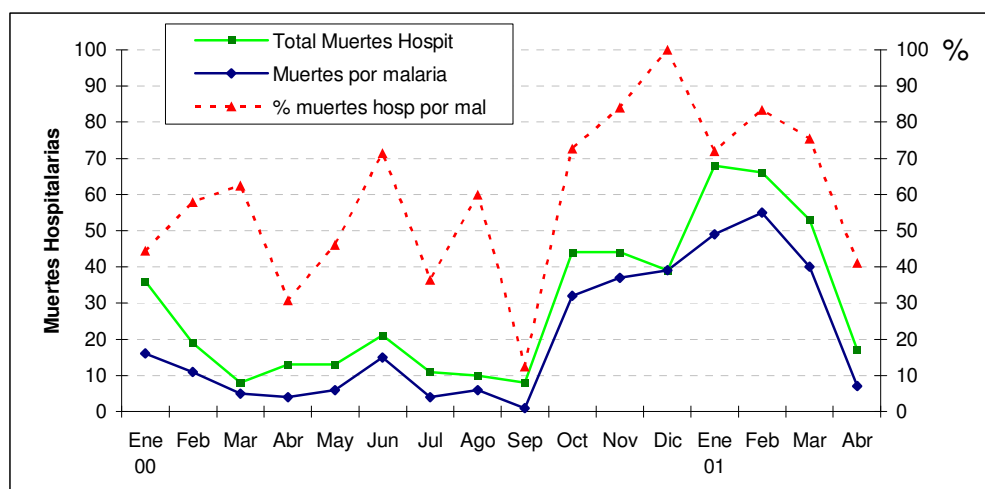
$$519 \text{ muertes} / 302.062 \text{ habs, } 7 \text{ meses} =$$

$$\text{TMMMM} = 24,5 / 100.000 \text{ pers y mes}$$

Como se discutirá más adelante, muy probablemente estos datos no reflejan la verdadera tasa de mortalidad ocurrida durante la epidemia.

La siguiente figura muestra la evolución de la mortalidad por malaria (todos los tipos) en el hospital de referencia para el periodo descrito anteriormente.

Figura 4.4. Mortalidad global y por malaria en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000 – Abril 2001.



Como se muestra en la gráfica en el mes de Diciembre de 2000 la totalidad de muertes ocurridas en el Hospital de Buhiga se debieron a malaria.

La letalidad hospitalaria por malaria complicada y severa durante el periodo Octubre de 2000–Abril de 2001 fue del 7% (259/3.683). La deficiencia de los registros de ingresos de malaria complicada y severa a nivel de centros de salud, no permite establecer la letalidad por este tipo de malaria en las estructuras periféricas.

Índice Epidémico

El índice epidémico se refiere a la relación entre el número de casos o muertes observadas durante la epidemia y los niveles basales. Dada la fluctuación estacional y cíclica de la malaria, en especial en zonas de malaria inestable como la que es objeto del estudio, los niveles comparativos basales deben corresponder a periodos iguales y tener en cuenta la variación interanual.

Morbilidad global por malaria

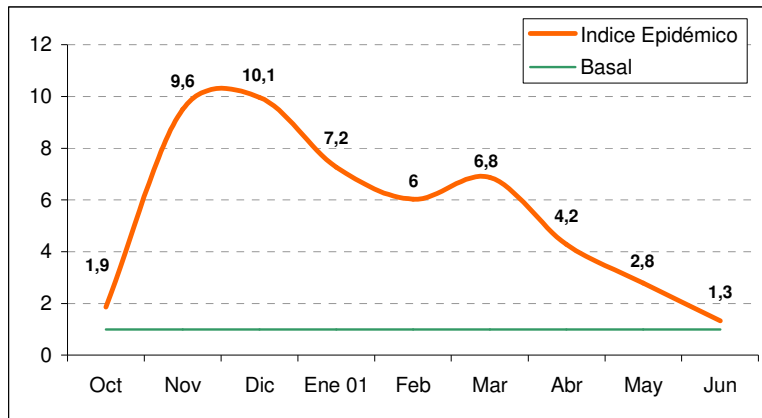
Se utilizaron datos de morbilidad media mensual desde el año 1997 al año 2003 para el cálculo de la morbilidad mensual basal o esperada, excluyendo los meses mencionados como epidémicos (Noviembre de 2000–Mayo de 2001). Así, la relación entre la morbilidad media en los dos periodos, epidémico (morbilidad observada) y endémico basal (morbilidad esperada para el periodo Noviembre–Mayo) es la siguiente:

$$(27,8 \text{ casos}/100 \text{ pers y mes}) / (4 \text{ casos}/100 \text{ pers y mes}) =$$

Índice Epidémico = 6,9 \Rightarrow
6,9 veces mayor la morbilidad poblacional

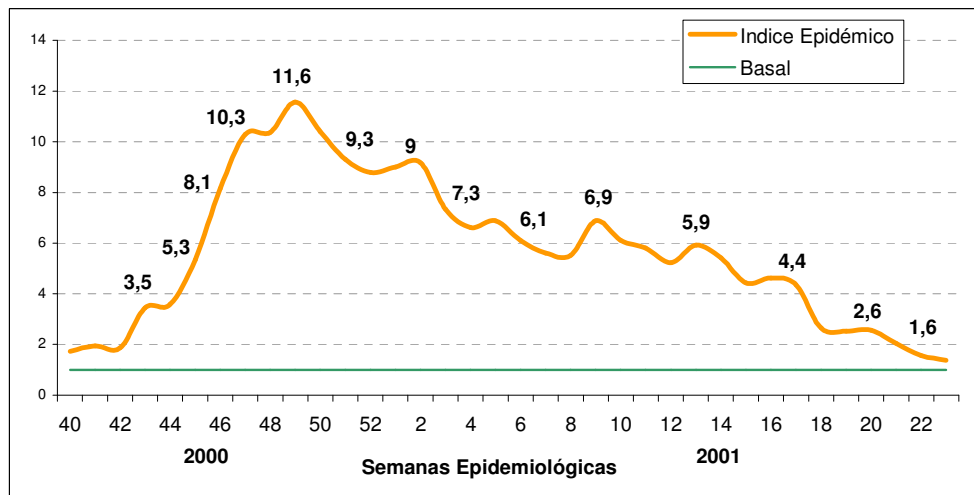
La siguiente figura muestra la evolución mensual del índice epidémico durante el periodo implicado.

Figura 4.5. Evolución del índice epidémico de morbilidad mensual en la Provincia de Karuzi. Periodo Octubre 2000 - Junio 2001.



Aunque el índice epidémico medio para 7 meses es de 6,9, al desglosar este indicador se observa que los meses de Noviembre y Diciembre de 2000 superaron en **más de 9 veces** las tasas basales esperadas para ese mismo mes. Del mismo modo, podemos desglosar este índice por semanas epidemiológicas (Figura 4.6)

Figura 4.6. Evolución del índice epidémico de morbilidad semanal en la Provincia de Karuzi. Periodo semana epidemiológica n° 40 a n° 23 (1ª de Octubre de 2000 a 1ª de Junio de 2001).



Observamos varias semanas, n° 47 a 50, correspondientes a la segunda quincena de Noviembre y primera quincena de Diciembre de 2000, en las que el índice epidémico supera la cota de 10, llegando incluso a **11,6 veces la morbilidad semanal esperada en la semana epidemiológica n° 49** (1ª de Diciembre).

Morbilidad de malaria complicada y severa

Se dispone tan sólo de datos de pacientes ingresados por malaria complicada y severa a partir de los registros de estructuras sanitarias (centros de salud y hospital), en el año anterior a la epidemia. Así, el análisis del periodo basal se limita a un año. La malaria no sólo presenta variaciones estacionales, sino también cíclicas interanuales, por lo que sólo un año no puede ser representativo de la media basal.

Mortalidad de malaria

Al igual que ocurre con los datos de morbilidad de malaria complicada severa, no se dispone de datos suficientes de mortalidad en el tiempo y en las estructuras de salud, como para poder efectuar una comparación plausible entre la mortalidad basal o esperada y la mortalidad observada durante la epidemia.

4.1.2 DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LA EPIDEMIA

Umbral Epidémico mensual de morbilidad global

A partir de los datos de morbilidad mensual por malaria en la provincia de Karuzi, se calculó la tasa de incidencia y el umbral epidémico mensual según se describe en el capítulo de métodos. La tabla 4.1 y la figura 4.7 recogen los resultados del cálculo de esta variable.

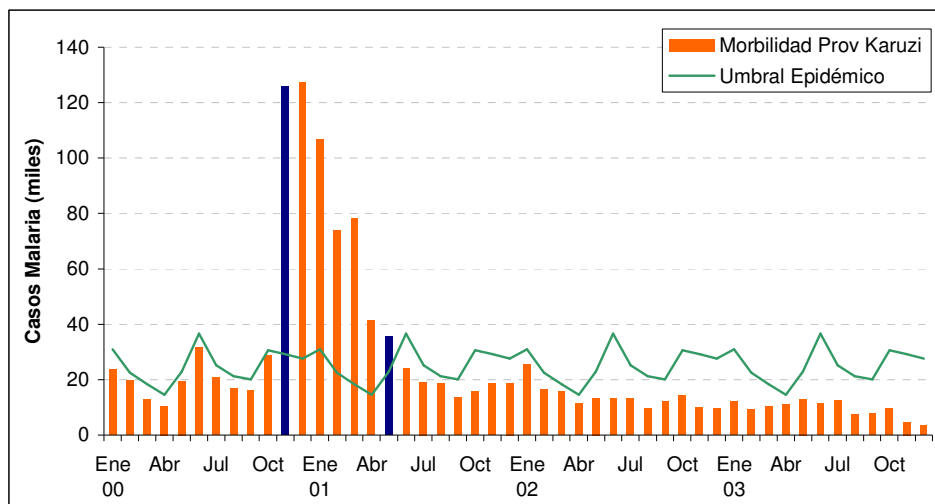
Tabla 4.1. Tasa de Incidencia Mensual por Malaria en la Provincia de Karuzi, 1997 –2003. Umbrales epidémicos mensuales e índice epidémico.

	Tasa de Incidencia de Malaria Mensual							Media y Umbral Epidémico Mensuales	
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Media (promedio)	UE (X+1,96DE)
<i>Ene</i>	1,7	2,7	4,5	7,9	34,3_{7,2}	7,9	3,7	4,7	9,9
<i>Feb</i>	1,6	4,0	3,8	6,5	23,7₆	5,1	2,8	4,0	7,3
<i>Mar</i>	1,7	4,1	4,1	4,2	25,2_{6,8}	4,9	3,2	3,7	5,9
<i>Abr</i>	2,1	4,0	2,2	3,5	13,2_{4,2}	3,6	3,4	3,1	4,6
<i>May</i>	2,3	2,3	5,6	6,5	11,4_{2,8}	4,2	4,0	4,1	7,5
<i>Jun</i>	3,8	2,7	9,4	10,4	7,7	4,1	3,4	5,9	12,1
<i>Jul</i>	4,9	2,4	6,9	6,8	6,2	4,1	3,8	5,0	8,3
<i>Ago</i>	2,1	2,1	4,4	5,6	6,0	2,9	2,3	3,6	6,9
<i>Sep</i>	1,9	2,8	5,7	5,4	4,3	3,8	2,4	3,8	6,6
<i>Oct</i>	2,3	3,4	7,6	9,5	5,0	4,5	2,9	5,0	10,1
<i>Nov</i>	2,4	4,3	8,9	41,6_{9,6}	5,9	3,1	1,4	4,3	9,7
<i>Dic</i>	2,8	4,2	8,1	42,2_{10,1}	6,0	3,0	1,0	4,2	9,1

En negrita y fondo amarillo, los meses en los que la morbilidad global por malaria supera el umbral elegido. El índice epidémico para estos meses aparece en subíndice.

Se puede observar un aumento del número de casos de malaria por encima del umbral establecido en el mes de Noviembre de 2000, y en los meses siguientes hasta el mes de Mayo de 2001, incluido. Se excluyeron del cálculo de la media y del umbral epidémico aquellos meses considerados de alta incidencia de malaria, es decir, meses correspondientes al periodo epidémico propiamente dicho: Noviembre 2000–Mayo 2001. La siguiente figura refleja la evolución de los casos de malaria mensuales y su relación con el umbral epidémico. En el apartado 4.2.1 se describirá en detalle la variable TIMM en el periodo completo 1997–2003.

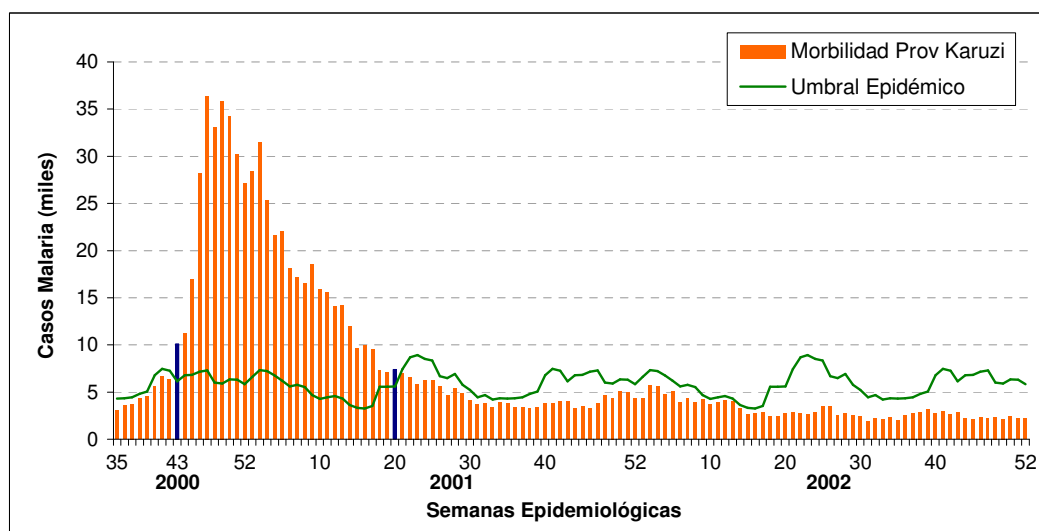
Figura 4.7. Casos de malaria mensuales en la Provincia de Karuzi. Umbral epidémico mensual. Periodo 2000 –2003. Destacados en azul los meses de comienzo y final de la epidemia.



Umbral Epidémico semanal de morbilidad global

Se dispone de datos de morbilidad por malaria relativos a semanas epidemiológicas desde el mes de Agosto de 2000 (semana 35) hasta el mes de Diciembre de 2003 (semana 52). Al igual que para el umbral epidémico mensual, se excluyeron del cálculo las semanas consideradas con alta incidencia de malaria. La figura 4.8 muestra la evolución de los casos de malaria semanales en la provincia de Karuzi, así como el resultado del umbral epidémico elegido.

Figura 4.8. Casos de malaria semanales en la Provincia de Karuzi. Umbral epidémico semanal. Periodo Agosto 2000 –Diciembre 2002. Destacadas en azul las semanas de comienzo y final de la epidemia.

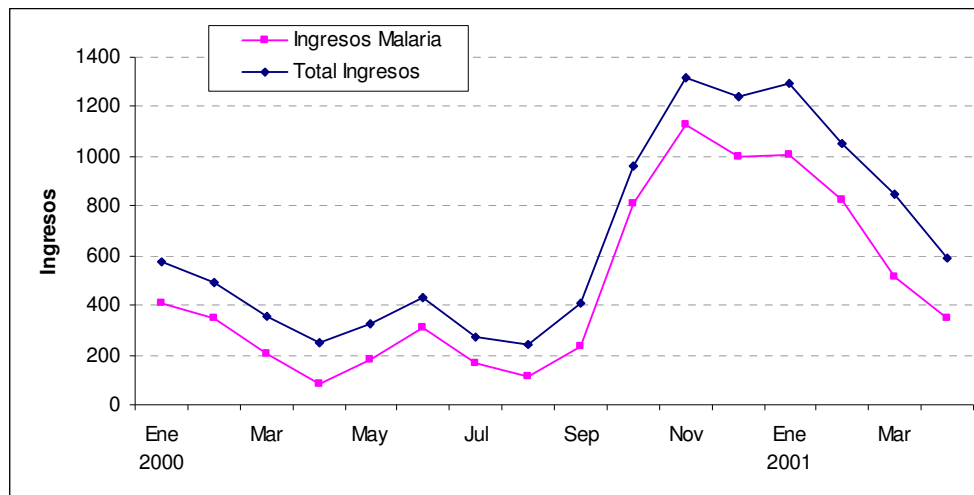


Se observa cómo al utilizar el umbral epidémico semanal se obtiene más precisión temporal a la hora de determinar el comienzo y final de la epidemia: inicio en la semana 43 (última de Octubre de 2000) y final en la semana 20 (tercera de Mayo de 2001).

Evolución de la morbilidad hospitalaria

La figura 4.9 muestra la evolución de los ingresos mensuales totales y por malaria, sólo en el hospital de referencia.

Figura 4.9. Ingresos totales y por malaria en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000–Abril 2001.

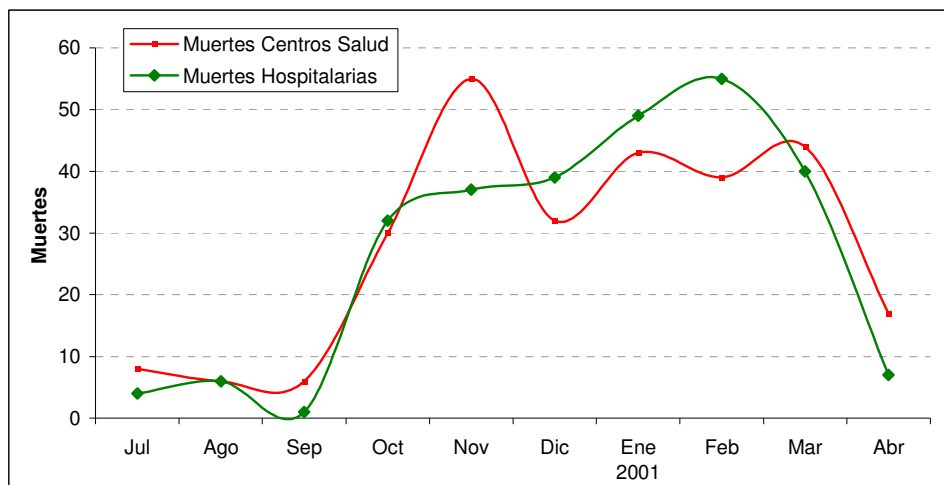


Se observa un repunte del total de ingresos hospitalarios ya en el mes de Octubre de 2000 a costa de los ingresos por malaria. Como se ha explicado anteriormente en el apartado de índice epidémico, no es posible la determinación de un umbral epidémico de ingresos por malaria debido a la falta de datos de referencia en periodos no epidémicos que nos permitan el establecimiento de una situación basal respecto de este indicador.

Evolución de la mortalidad

La siguiente figura muestra la evolución en el tiempo de las muertes registradas tanto en las estructuras de salud periféricas como en el hospital de referencia.

Figura 4.10. Muertes por malaria en estructuras de salud periféricas y en el Hospital de Buhiga. Periodo Julio 2000–Abril 2001.

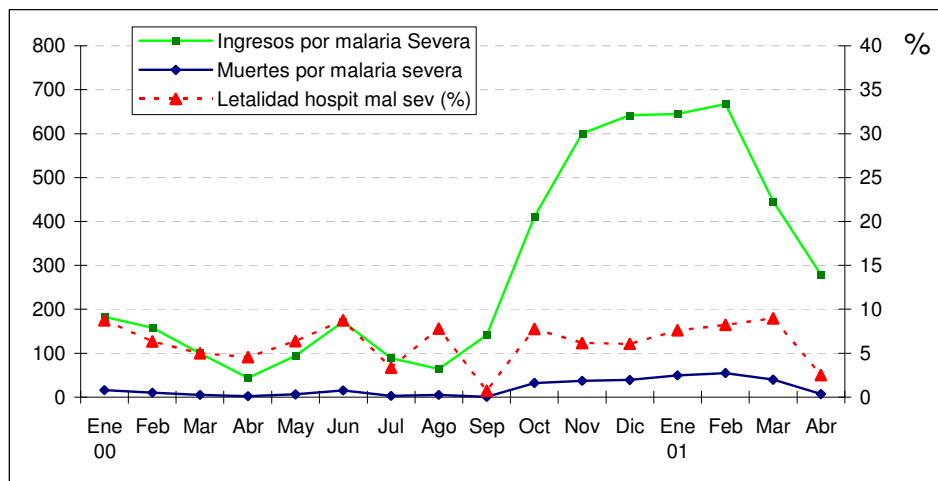


Como en gráficas anteriores, se observa ya una importante elevación de la mortalidad por malaria en el mes de Octubre de 2000. Sin embargo, el mes con mortalidad más alta por malaria fue diferente en el ámbito periférico y en el ámbito hospitalario: Noviembre de 2000 para los centros de salud, y Febrero de 2001 para el hospital.

Evolución de la letalidad

La siguiente figura muestra la evolución temporal de la letalidad de los casos de malaria ingresados en el hospital de Buhiga durante el mismo periodo.

Figura 4.11. Letalidad de la malaria severa en el Hospital de Buhiga. Periodo Enero 2000–Abril 2001.



La letalidad hospitalaria por malaria complicada y severa fue mayor en el mes de Marzo de 2001 (9%), mes en el que se registró la mayor proporción de casos complicados y severos de malaria de entre todos los ingresos por malaria (ver Figura 4.3).

4.1.3 DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL DE LA EPIDEMIA

Tanto para el estudio de la distribución de casos de malaria como para el de las muertes por esta enfermedad, sólo se dispone de datos agregados en dos grupos etarios: el de menores de 5 años y el de mayor o igual de 5 años.

Morbilidad global

Los datos agregados de morbilidad para los dos grupos etarios están disponibles desde el mes de Octubre de 2000 hasta el mes de Abril de 2001. La siguiente tabla muestra esta distribución y la tasa de incidencia media mensual y acumulada para este periodo.

Tabla 4.2. Casos de malaria en la provincia de Karuzi por grupos etarios, Tasa de Incidencia Media Mensual (TIMM) y Tasa de Incidencia Acumulada (TIAcum). Periodo Octubre de 2000 – Abril de 2001.

<i>Grupo Edad</i>	<i>Casos Malaria</i>	<i>%</i>	<i>TIMM (por 100 pers y mes)</i>	<i>TI Acum 7 meses (por 100 pers)</i>
Pobl < 5 años	56.373	9,7	13,7	95,7
Pobl ≥ 5 años	525.542	90,3	30,9	216,1
TODA POBLACIÓN	581.915	100	27,5	192,6

El 90,3 % de los casos de malaria registrados en este periodo correspondió a casos en la población mayor de 5 años. Se desconoce si esta misma proporción se mantiene en niveles basales no epidémicos, al igual que no es posible el cálculo del índice epidémico para estos grupos de edad. En concordancia con estas cifras, la tasa de ataque fue mayor en el grupo de población de mayores de 5 años, siendo **2,58 veces** superior al del grupo de niños menores de 5 años.

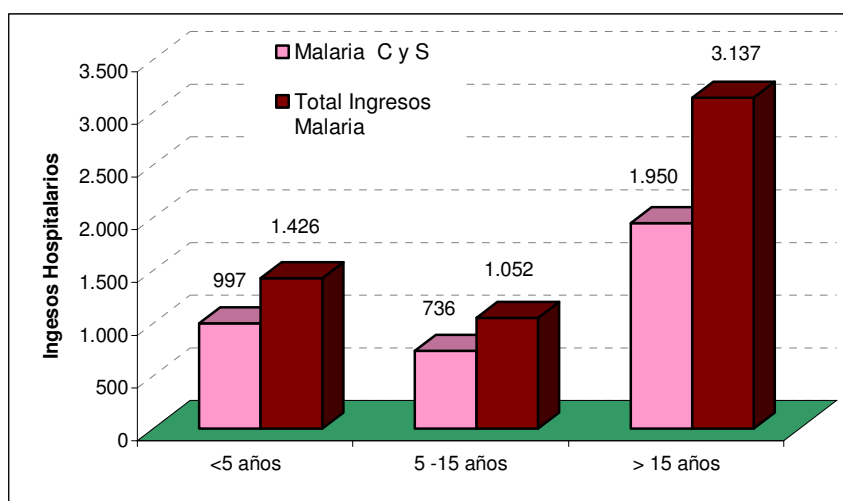
Morbilidad hospitalaria de casos de malaria complicada y severa

Las siguientes tabla y figura muestran la distribución por edades de los ingresos totales por malaria y por malaria complicada y severa ocurridos en el hospital de Buhiga en el periodo Octubre de 2000 –Abril de 2001.

Tabla 4.3. Ingresos por malaria complicada y severa y por todos los tipos de malaria en el Hospital de Buhiga, distribuidos por grupos de edad. Periodo Octubre de 2000 – Abril de 2001.

<i>Grupo Edad</i>	<i>Ingresos Malaria C y S</i>	<i>%</i>	<i>Total Ingresos por Malaria</i>	<i>%</i>	<i>Proporción Malaria C y S</i>
<5 años	997	27	1.426	25	70% (997/1426)
5-14 años	736	20	1.052	19	70% (736/1052)
≥ 15 años	1.950	53	3.137	56	62% (1950/3137)
TOTAL	3.683	100	5.615	100	66% (3683/5615)

Figura 4.12. Distribución de ingresos por malaria complicada y severa y por todos los tipos de malaria en el Hospital de Buhiga, por grupos de edad. Periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.



Tanto los porcentajes de ingresos totales por malaria como los de ingresos por malaria complicada y severa no variaron sustancialmente cuando los datos se compararon por edades. Asimismo, la proporción de ingresos por malaria complicada y severa respecto

de los ingresos totales por malaria se mantuvo en límites similares en los tres grupos etarios, con una media global del 66% de ingresos por este tipo de malaria.

Mortalidad global

La mortalidad global por malaria así como la tasa de mortalidad media mensual distribuidas en grupos etarios, se muestran a continuación para el periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.

Tabla 4.4. Muertes por malaria y Tasa de Mortalidad Media Mensual (TMMM) distribuidos por grupos de edad. Periodo Octubre de 2000 – Abril de 2001.

<i>Grupo Edad</i>	<i>Muertes por Malaria</i>	<i>%</i>	<i>TMMM (por 100.000)</i>
Pobl < 5años	215	41,4	52,1
Pobl ≥ 5años	304	58,6	17,9
TODA POBLACIÓN	519	100	24,5

La tabla anterior muestra cómo la tasa de mortalidad por malaria (todos los tipos) fue **casi tres veces superior en el grupo de menores de 5 años** (ratio <5a / ≥5a = 2,92).

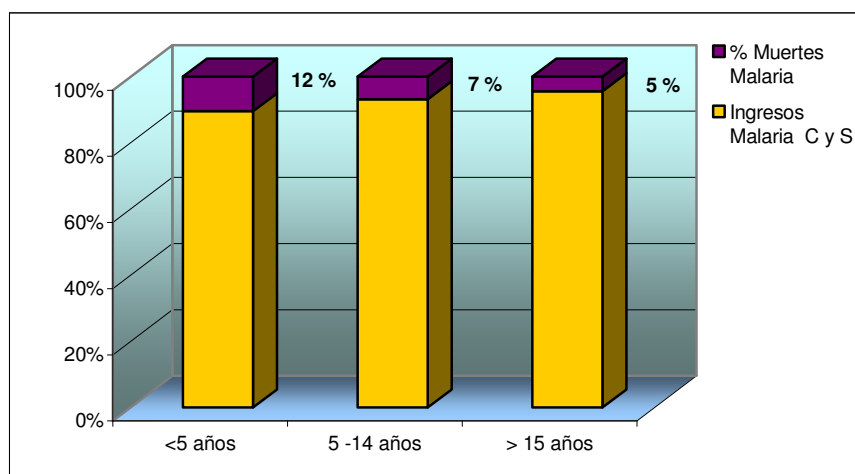
Mortalidad hospitalaria

Si estudiamos la distribución de las muertes por malaria en el hospital de referencia, donde se produjeron aproximadamente la mitad de los fallecimientos registrados por esta enfermedad, podemos obtener una visión más clara de las diferencias encontradas en el apartado anterior. Véanse en la tabla y figura siguientes, la distribución etaria de muertes por malaria en el Hospital de Buhiga y su relación con los ingresos por malaria complicada y severa, para el periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.

Tabla 4.5. Muertes por malaria por edades y su relación con los ingresos por malaria complicada y severa en el Hospital de Buhiga. Periodo Octubre de 2000 – Abril de 2001.

Grupo Edad	Muertes por Malaria	%	Ingresos por Malaria C y S	LETALIDAD (%)
<5 años	116	45	997	12 (116/997)
5-14 años	54	21	736	7 (54/736)
≥ 15 años	89	34	1.950	5 (89/ 1950)
TOTAL	259	100	3.683	7 (259/3683)

Figura 4.13. Letalidad hospitalaria de la malaria complicada y severa en el Hospital de Buhiga, por grupos de edad. Periodo Octubre de 2000 – Abril de 2001.



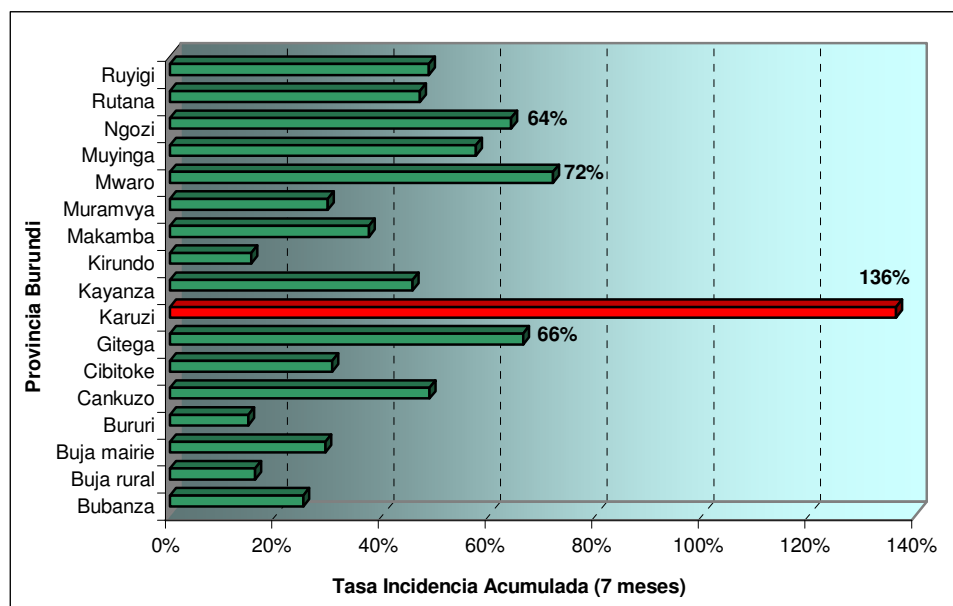
Letalidad en cada grupo indicada junto a la columna.

Se observa cómo la letalidad en el grupo de edad de menores de cinco años fue claramente superior a la de los otros grupos: aproximadamente **2,2 veces** mayor cuando se compara con los otros dos grupos juntos (todos los pacientes de cinco años o más). Nótese igualmente cómo la letalidad disminuye a mayor edad de los pacientes.

4.1.4 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA EPIDEMIA

Valga como introducción al estudio de la distribución geográfica de la epidemia, la comparación del efecto que tuvo la misma en las diferentes provincias de Burundi, entre los meses de Noviembre de 2000 y Mayo de 2001. Tanto los datos de morbilidad como los de población se obtuvieron del Ministerio de Salud Pública de Burundi, y muestran las tasas de incidencia acumulada de malaria para los siete meses considerados epidémicos.

Figura 4.14. Tasas de Incidencia Acumulada por Malaria en el periodo Noviembre de 2000–Mayo de 2001, por provincias de Burundi.



Fuente: Ministère de la Santé Publique, Burundi.

Aunque se produjeron epidemias paralelas en otras provincias vecinas, el impacto en morbilidad fue muy superior en la provincia de Karuzi, llegando prácticamente a doblar la incidencia en la provincia de Mwaro, segunda en grado de afectación en ese periodo. Nótese la diferencia en la tasa de incidencia acumulada mostrada respecto de la descrita en el apartado de magnitud de la epidemia. Ello es debido a que la fuente de datos de población es distinta. En el presente estudio, y salvo la tabla precedente, se utilizan los datos procedentes de los registros y de la encuesta de población efectuados por Médicos Sin Fronteras y la Oficina Provincial de Salud de Karuzi en la provincia.

Morbilidad global

Se describe la morbilidad por malaria en cada comuna y para el periodo Noviembre 2000–Mayo 2001, y su tasa de incidencia acumulada. Se agruparon las comunas según su altitud (meseta: 1.700-1.850 m, valle: 1.500-1.600m).

Tabla 4.6. Tasas de Incidencia Acumulada de Malaria (TIAcum) e Índice Epidémico Acumulado (IEAcum) en el periodo Noviembre de 2000–Mayo de 2001, por comunas de la provincia de Karuzi.

COMUNA	Población	Casos Malaria en 7 meses	TI Acum 7 meses (por 100 pers)	TI Acum 7 meses Basal (por 100 pers)	IEAcum
Gitaramuka	51.783	18.860	36,4	6,8	5,4
Gihogazi	45.963	41.259	89,8	19,8	4,5
Mutumba	28.283	47.063	166,4	35,5	4,7
Bugenyuzi	55.996	99.422	177,6	14,3	12,4
MESETA	182.025	206.604	113,5	19,1	5,9
Nyabikere	37.350	84.101	225,2	29,5	7,6
Shombo	38.703	93.371	241,3	38,9	6,2
Buhiga	43.984	204.605	465,2	74,6	6,2
VALLE	120.037	382.077	318,3	47,7	6,7
TOTAL	302.062	588.681	194,9	29,9	6,5

La tabla anterior muestra como todas las comunas presentaron índices epidémicos de incidencia elevados, como corresponde a la magnitud del evento epidémico durante el periodo Noviembre 2000–Mayo 2001. La incidencia fue **2,8 veces** superior en las zonas de menor altura (valle). La comuna con mayor tasa de incidencia acumulada fue la de Buhiga, en el valle. Sin embargo, el índice epidémico fue similar en ambos entornos geográficos, sobre todo por el efecto de un elevado índice epidémico en la comuna de Bugenyuzi, para la que la incidencia acumulada basal era la segunda más baja de todas las comunas. Hubo dos comunas de la meseta en las que la epidemia fue más larvada, Gihogazi y Mutumba. Las diferentes tasas de incidencia por comunas se representan gráficamente en el Anexo 7 mediante un esquema de la provincia.

Más adelante se muestra cómo las variables edad y tiempo interactúan con la distribución geográfica.

Morbilidad de casos de malaria complicada y severa

Se describe la morbilidad por malaria complicada y severa en cada comuna y para el periodo Octubre 2000–Abril 2001, y su tasa de incidencia acumulada.

Tabla 4.7. Tasas de Incidencia Acumulada de Malaria Complicada y Severa (TIAcumMCyS.) en el periodo Octubre 2000–Abril 2001, por comunas de la provincia de Karuzi.

COMUNA	Población	Casos Malaria C y S	TI Acum 7 meses M CyS (por 100 pers)
Gitaramuka	51.783	679	1,3
Gihogazi	45.963	783	1,7
Mutumba	28.283	1.847	6,5
Bugenyuzi	55.996	4.251	7,6
MESETA	182.025	7.560	4,2
Nyabikere	37.350	6.939	18,6
Shombo	38.703	7.656	19,8
Buhiga	43.984	47.842	108,8
VALLE	120.037	62.437	52
TOTAL	302.062	69.997	23,2

Al igual que para la morbilidad general, la incidencia fue de media superior **–12,3 veces–** en las comunas del valle. De nuevo, la comuna de Buhiga fue la que registró la tasa de incidencia más elevada, en este caso con una tasa muy superior al resto de las comunas tanto del valle como de la meseta.

Mortalidad global

La mortalidad global por malaria así como la tasa de mortalidad media mensual distribuidas por unidad geográfica (comunas), se muestran a continuación para el periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.

Tabla 4.8. Muertes por malaria y Tasa de Mortalidad Media Mensual (TMMM) distribuidos por comunas. Periodo Octubre de 2000 – Abril de 2001.

COMUNA	Población	Muertes por Malaria	TMMM (por 100. 000)
Gitaramuka	51.783	13	3,6
Gihogazi	45.963	17	5,3
Mutumba	28.283	36	18,2
Bugenyuzi	55.996	76	19,4
MESETA	182.025	142	11,1
Nyabikere	37.350	87	33,3
Shombo	38.703	17	6,3
Buhiga	43.984	273	88,7
VALLE	120.037	377	44,9
TOTAL	302.062	519	24,5

Se puede observar una marcada tasa de mortalidad media mensual en Buhiga, mostrando de nuevo un mayor impacto de la epidemia en esta comuna. Las tasas globales para las comunas del valle fueron también superiores **–4 veces–** a las de las comunas de la meseta.

4.1.5 RELACIÓN ENTRE LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA, TEMPORAL Y POBLACIONAL DE LAS VARIABLES

A continuación se describen las interacciones entre las distribuciones geográfica, temporal y poblacional tanto de las notificaciones como de las muertes por malaria.

Relación entre distribución geográfica y poblacional

Morbilidad

En la siguiente tabla se describen las tasas de incidencia acumulada para el periodo Octubre 2000–Abril 2001 por grupos de edad y por comunas de la provincia de Karuzi.

Tabla 4.9. Tasas de Incidencia Acumulada de Malaria (TIAcum) en el periodo Octubre 2000–Abril 2001, por grupos de edad y por comunas de la provincia de Karuzi.

<i>COMUNA</i>	<i>TI Acum 7 meses <5a (%)</i>	<i>TI Acum 7 meses ≥5a (%)</i>	<i>TI Acum 7 meses Pobl Total (%)</i>
Gitaramuka	15,5	40,7	35,8
Gihogazi	39,4	103	90,6
Mutumba	65,3	177,4	155,5
Bugenyuzi	140,9	191,6	181,7
MESETA	67,9	124,1	113,1
Nyabikere	136,3	244,7	223,6
Shombo	98,8	269,2	236
Buhiga	173,7	526,1	457,4
VALLE	137,9	355,7	313,2
TOTAL	95,7	216,1	192,6

Vemos cómo al estratificar por edad, las tasas de incidencia de los dos entornos geográficos –meseta y valle– siguen presentando el mismo patrón que las tasas de la población total, es decir, las tasas de incidencia tanto en menores de cinco años como en mayores de cinco años, son superiores en el valle con respecto a la meseta. Tan sólo cabe comentar la proximidad que presentan las tasas de incidencia para ambos grupos poblacionales en la comuna de Bugenyuzi (ratio $\geq 5a$ / $<5a$ de 1,36), y la diferencia que presentan estas mismas en la comuna de Buhiga (ratio $\geq 5a$ / $<5a$ de 3,03).

Lamentablemente no se tienen datos suficientes de morbilidad desagregada por edad en las comunas como para establecer un índice epidémico que permita aclarar estas observaciones.

Mortalidad

Las tasas de mortalidad media mensual para siete meses, distribuidas por unidad geográfica (comunas) y por grupos de edad, se muestran a continuación para el periodo Octubre de 2000–Abril de 2001.

Tabla 4.10. Tasas de Mortalidad Media Mensual (TMMM) distribuidos por comunas y por grupos etarios. Periodo Octubre de 2000 –Abril de 2001.

COMUNA	TMMM <5a (por 100.000)	TMMM ≥5a (por 100.000)	TMMM Pobl Total (por 100.000)
Gitaramuka	5,7	3,1	3,6
Gihogazi	3,2	5,8	5,3
Mutumba	46,6	11,3	18,2
Bugenyuzi	35,3	15,5	19,4
MESETA	20,5	8,9	11,1
Nyabikere	80,4	21,9	33,3
Shombo	9,5	5,5	6,3
Buhiga	196,5	62,5	88,7
VALLE	100,1	31,5	44,9
TOTAL	52,1	17,9	24,5

Del mismo modo que ocurre con la morbilidad, al estratificar la mortalidad en las diferentes comunas por grupos de edad, se mantiene el patrón. Las tasas de mortalidad fueron superiores en las comunas del valle y en el grupo de menores de cinco años. Sólo en la comuna de Gihogazi, en la meseta, la tasa de mortalidad en los mayores de cinco años (5,8) fue más elevada que en el grupo de niños menores de cinco años (3,2). Las comunas de Buhiga y Nyabikere, ambas en el valle, presentan unas tasas de mortalidad en menores de cinco años que destacan sobre las de otras comunas, con una ratio <5a/≥5a de 3,1 y 3,7 respectivamente.

Relación entre distribución geográfica y temporal

Morbilidad global por malaria

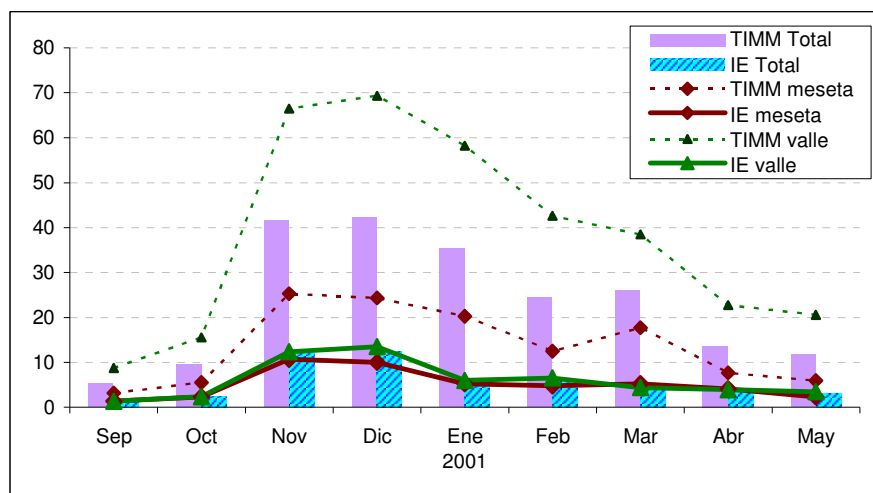
Se muestran a continuación la evolución temporal de la tasa de incidencia de malaria en la meseta y en el valle.

Tabla 4.11. Tasas de Incidencia Media Mensual (TIMM) distribuidas por entorno geográfico y para el periodo Septiembre de 2000 –Mayo de 2001.

	Meseta		Valle		Toda Prov	
	T I M M	IE	T I M M	IE	T I M M	IE
Sep	3,1	1,4	8,7	1,4	5,4	1,4
Oct	5,5	2,3	15,5	2,3	9,5	2,3
Nov	25,3	10,7	66,5	12,3	41,6	11,9
Dic	24,3	10	69,3	13,5	42,2	12,5
Ene 2001	20,2	5,2	58,2	5,9	35,3	5,8
Feb	12,5	4,8	42,6	6,5	24,4	6
Mar	17,7	5,2	38,4	4,3	25,9	4,8
Abr	7,6	4,1	22,7	3,9	13,6	3,9
May	5,9	2,3	20,6	3,4	11,7	2,9
TOTAL Acum (nov-may)	113,5	5,9	318,3	6,7	194,9	6,5

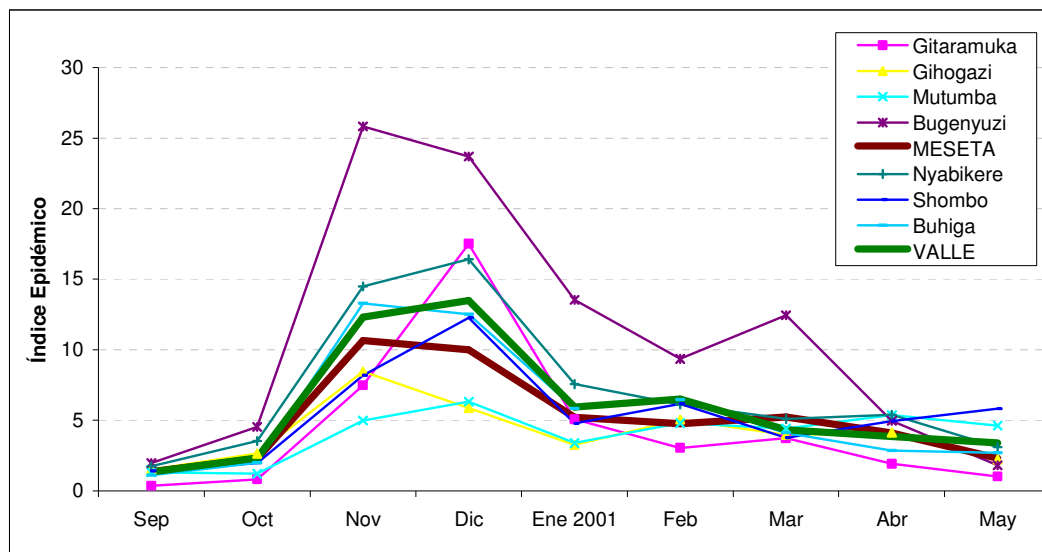
De nuevo se puede observar cómo la epidemia afectó hasta **2,8 veces más** a las comunas del valle. Las diferencias en las cifras de IE totales de Noviembre a Mayo con respecto a las descritas en el primer apartado se deben a que al realizar el cálculo del IE con datos por comunas, no se dispone de tantos datos históricos como en el caso de toda la provincia en su conjunto (véase págs. 92 y 103).

Figura 4.15. Tasas de Incidencia Media Mensual (TIMM) e IE distribuidos por entorno geográfico y para el periodo Septiembre de 2000 –Mayo de 2001.



Tanto en la figura anterior como en la siguiente se muestra la evolución temporal conjunta de las variables TIMM e IE por entorno geográfico y comuna.

Figura 4.16. Distribución por comunas del IE para el periodo Septiembre de 2000 –Mayo de 2001.



Como ya se ha descrito en el apartado 4.1.4, el IE fue mayor en la comuna de Bugenyuzi (IE Acumulado 12,4), llegando a valores de **25,8** en el mes de Noviembre de 2000. Esto revela que la epidemia afectó de manera devastadora a esta comuna especialmente en los dos últimos meses del año 2000.

Morbilidad de casos de malaria complicada y severa

Se muestra a continuación la evolución temporal de la tasa de incidencia de malaria complicada y severa en la meseta y en el valle.

Tabla 4.12. Tasas de Incidencia Mensual por Malaria Complicada y Severa (TIMMCyS) distribuidas por entorno geográfico y para el periodo Octubre 2000 –Abril 2001.

	Meseta TIMM CyS (%)	Valle TIMM CyS (%)	Toda Prov TIMM CyS (por 100.000)
Oct	0,6	2,3	1,3
Nov	1,4	11,9	5,6
Dic	0,7	9,3	4,1
Ene 2001	0,2	12,8	5,2
Feb	0,4	7,7	3,3
Mar	0,5	6	2,7
Abr	0,3	2,1	1
TOTAL Acum 7 meses	4,2	52	23,2
Media Mensual	0,6	7,4	3,31

El mes y el lugar en que más casos de malaria complicada y severa se produjeron fue el de **Enero de 2001 en el valle**, siendo también Noviembre y Diciembre de 2000 meses con gran carga de este tipo clínico de malaria. Llama la atención el hecho de que cuando los casos de malaria comienzan a disminuir después de dos meses con alta incidencia, Noviembre y Diciembre de 2000, se produzca un repunte en los casos de malaria complicada y severa, apuntando posiblemente a un agotamiento de las reservas inmunitarias de la población.

Mortalidad

Se muestra en la siguiente tabla la evolución temporal de la mortalidad en las comunas de la provincia agrupadas por entorno geográfico.

Tabla 4.13. Tasas de Mortalidad Mensual por Malaria (TMM) distribuidas por entorno geográfico y para el periodo Octubre 2000 –Abril 2001.

	<i>Meseta TMM (por 100.000)</i>	<i>Valle TMM (por 100.000)</i>	<i>Toda Prov TMM (por 100.000)</i>
Oct	8,2	39,2	20,5
Nov	16,5	51,7	30,5
Dic	9,9	44,2	23,5
Ene 2001	11	60	30,5
Feb	14,8	55,8	31,1
Mar	13,7	49,2	27,8
Abr	3,8	14,2	7,9
TOTAL	78	314,1	171,8
Media Mensual (7 meses)	11,1	44,9	24,5

La tasa de mortalidad en el valle y para el mes de Enero de 2001 fue de **5,4 veces superior** respecto a la de la meseta, aunque si tomamos la mortalidad de toda la provincia, el mes con mayor tasa fue el de Febrero.

Relación entre distribución poblacional y temporal

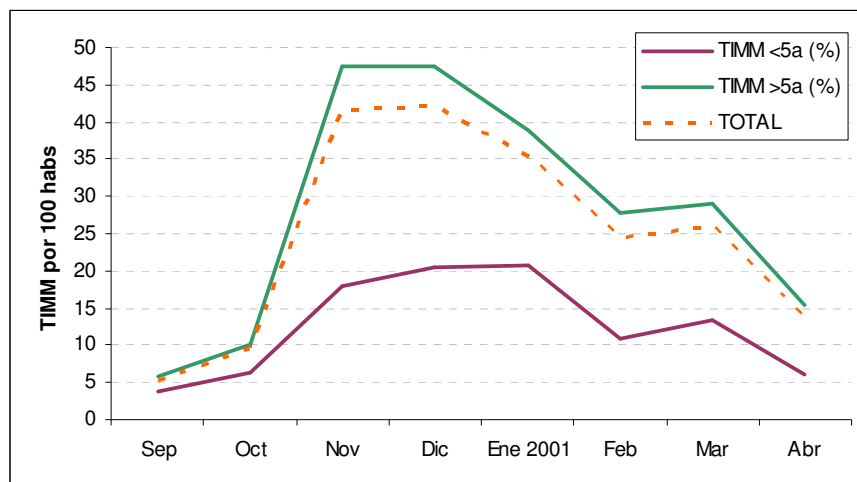
Morbilidad

La tabla y figura siguientes muestran la evolución temporal de las tasa de incidencia mensual desglosadas por grupos de edad.

Tabla 4.14. Evolución temporal de las Tasas de Incidencia Mensual por Malaria (TIMM) por edades. Periodo Septiembre de 2000 –Abril de 2001.

	<i>TIMM</i> <i><5a (%)</i>	<i>TIMM</i> <i>≥5a (%)</i>	<i>TIMM</i> <i>Pobl Total (%)</i>
Sep	3,7	5,8	5,4
Oct	6,4	10,2	9,5
Nov	18	47,4	41,6
Dic	20,5	47,4	42,2
Ene 2001	20,6	38,9	35,3
Feb	10,8	27,7	24,4
Mar	13,4	29	25,9
Abr	6	15,5	13,6
TOTAL (Oct-Abr)	95,7	216,1	192,6

Figura 4.17. Evolución temporal de las Tasas de Incidencia Mensual por Malaria (TIMM) por edades. Periodo Septiembre de 2000 –Abril de 2001.



Cabe destacar que para la población menor de 5 años los meses en que se produjo una mayor incidencia fueron Diciembre y Enero, en contraste con la población mayor de cinco años. El ratio $\geq 5a / < 5a$ fue mayor en los meses de Noviembre, Febrero y Abril.

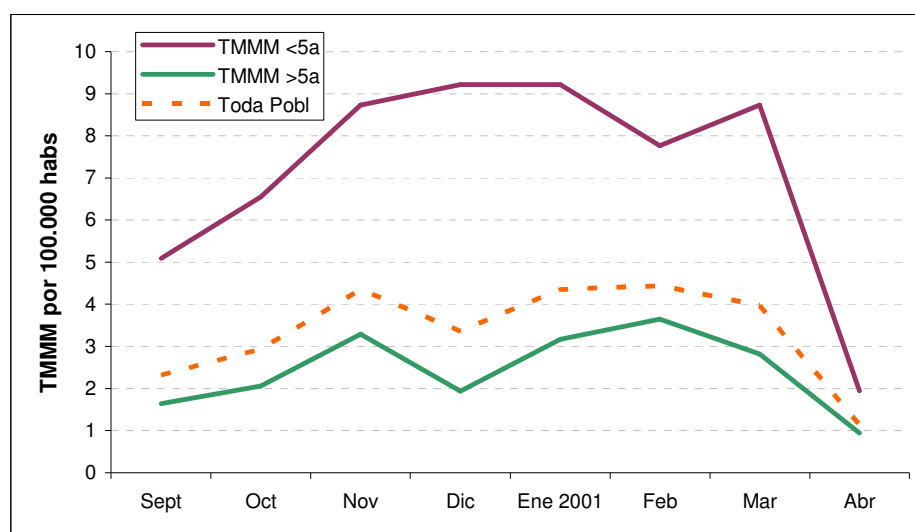
Mortalidad

Se muestran en la tabla y figura siguiente la evolución temporal de las tasas de mortalidad por grupos de edad durante el periodo Octubre 2000–Abril 2001. Aunque la recogida de datos en las estructuras de salud periféricas fue deficiente durante este periodo, es interesante destacar de forma gráfica la evolución de la tasa de mortalidad registrada por grupos de edad.

Tabla 4.15. Evolución temporal de las Tasas de Mortalidad Mensual por Malaria (TMMM) por edades. Periodo Octubre de 2000 –Abril de 2001.

	<i>TMMM <5a(%)</i>	<i>TMMM ≥5a(%)</i>	<i>Todas Edades</i>	<i>Ratio <5/≥5</i>
Oct	6,5	2,1	2,9	3,2
Nov	8,7	3,3	4,4	2,7
Dic	9,2	1,9	3,4	4,8
Ene 2001	9,2	3,2	4,4	2,9
Feb	7,8	3,6	4,4	2,1
Mar	8,7	2,8	4	3,1
Abr	1,9	0,9	1,1	2,1
TOTAL	52,1	17,9	24,5	2,9

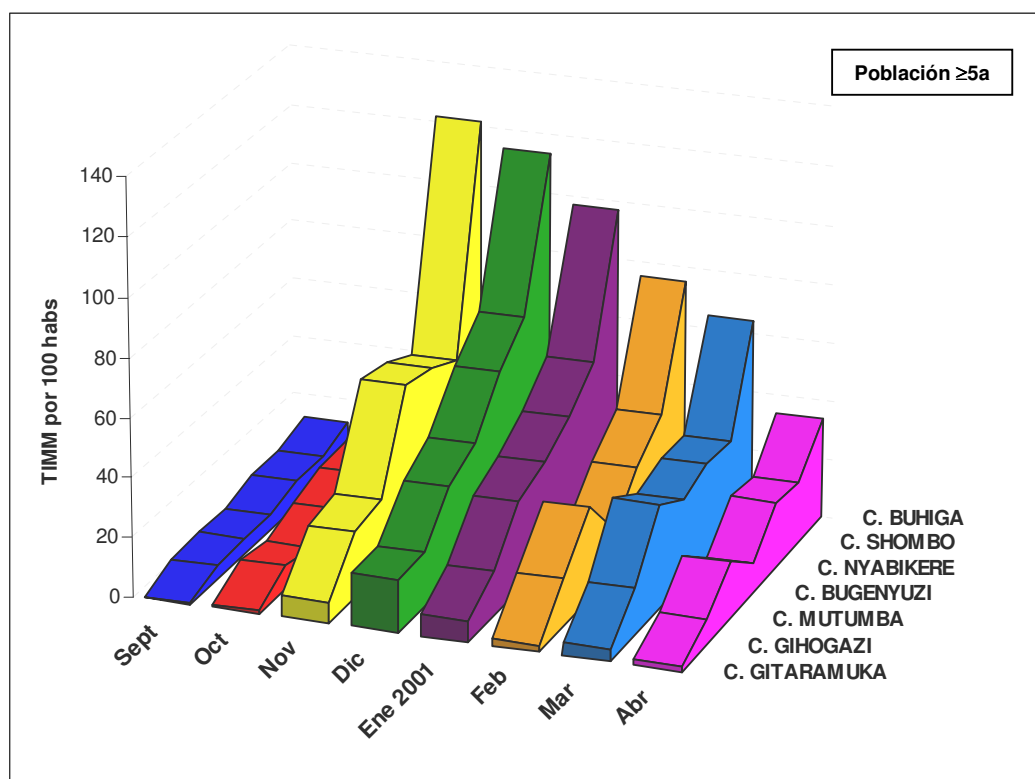
Figura 4.18. Evolución temporal de las Tasas de Mortalidad Mensual por Malaria (TMMM) por edades. Periodo Octubre de 2000 –Abril de 2001.





Comunas del valle: Buhiga, Shombo, Nyabikere.
Comunas de la meseta: Bugenyuzi, Mutumba, Gihogazi, Gitaramuka.

Figura 4.20. Evolución temporal de la TIMM en las diferentes comunas de la Provincia de Karuzi para el grupo de edad ≥ 5 años. Periodo Septiembre 2000–Abril 2001.



Comunas del valle: Buhiga, Shombo, Nyabikere.

Comunas de la meseta: Bugenyuzi, Mutumba, Gihogazi, Gitaramuka.

En el Anexo 8 se muestran los datos numéricos de la variable TIMM con las tres distribuciones. Las interacciones de las distribuciones temporal, geográfica y poblacional de la epidemia se han apuntado sucintamente en los apartados anteriores y serán abordadas de nuevo en el capítulo de Discusión.

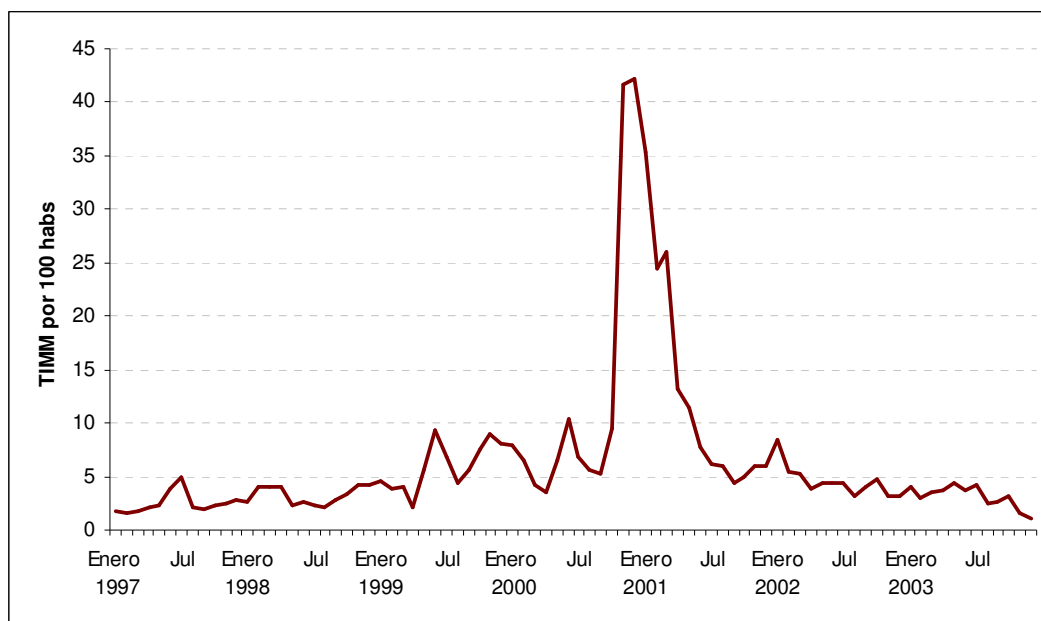
4.2 DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE TASA DE INCIDENCIA DE MALARIA Y DE LAS VARIABLES MEDIOAMBIENTALES PARA EL PERIODO 1997–2003

Se describen las variables que serán utilizadas posteriormente en el análisis de series temporales: TIMM y las variables medioambientales precipitación, temperatura y NDVI mensuales para la provincia de Karuzi. El periodo para el que se describen es de 7 años, desde Enero de 1997 hasta Diciembre de 2003. Para la descripción general de las variables medioambientales se han utilizado los registros históricos de las mismas con el objetivo de presentar las variaciones de las mismas respecto a un valor base esperado para el mismo mes (“diferenciales”).

4.2.1 TASA DE INCIDENCIA DE MALARIA MENSUAL (TIMM)

A continuación se presenta de manera gráfica la variable TIMM para el periodo 1997–2003. El objetivo es realizar una exploración inicial de los datos.

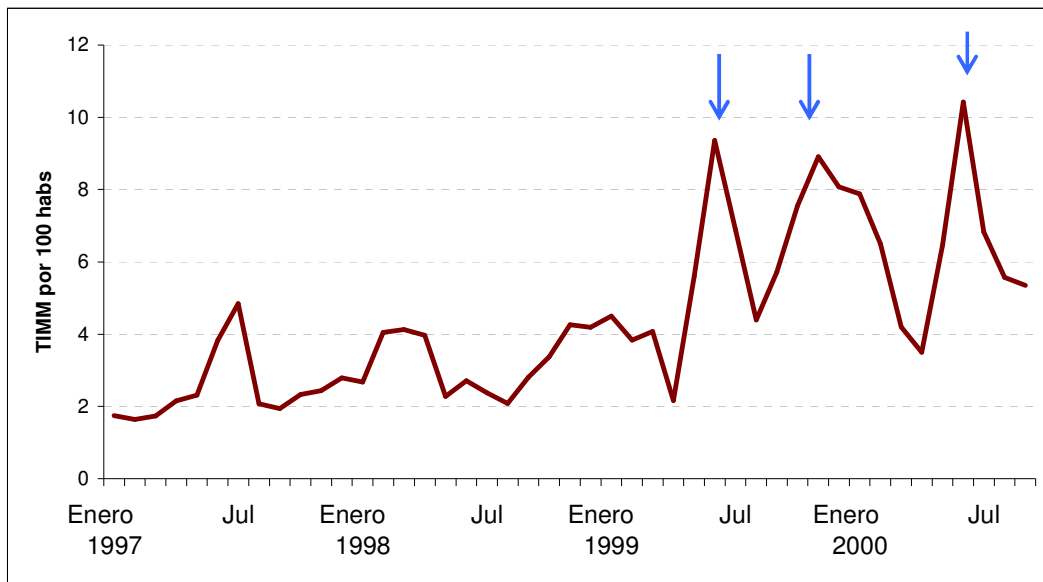
Figura 4.21. Tasa de Incidencia Mensual por Malaria en la Provincia de Karuzi. Periodo 1997–2003.



De la observación de esta gráfica se obtienen las siguientes reflexiones:

1. Destaca de manera importante el pico de incidencia que supuso la epidemia descrita en el apartado anterior y que tuvo lugar entre los meses de Noviembre de 2000 y Mayo de 2001.
2. Se observan otros picos de incidencia en el año previo y posterior a esta gran epidemia. Estos picos en la tasa no fueron captados por el umbral epidémico creado para la definición temporal de la epidemia descrita. Sin embargo, si acortamos y ampliamos la serie al periodo previo al inicio de esta epidemia podemos observar la siguiente gráfica.

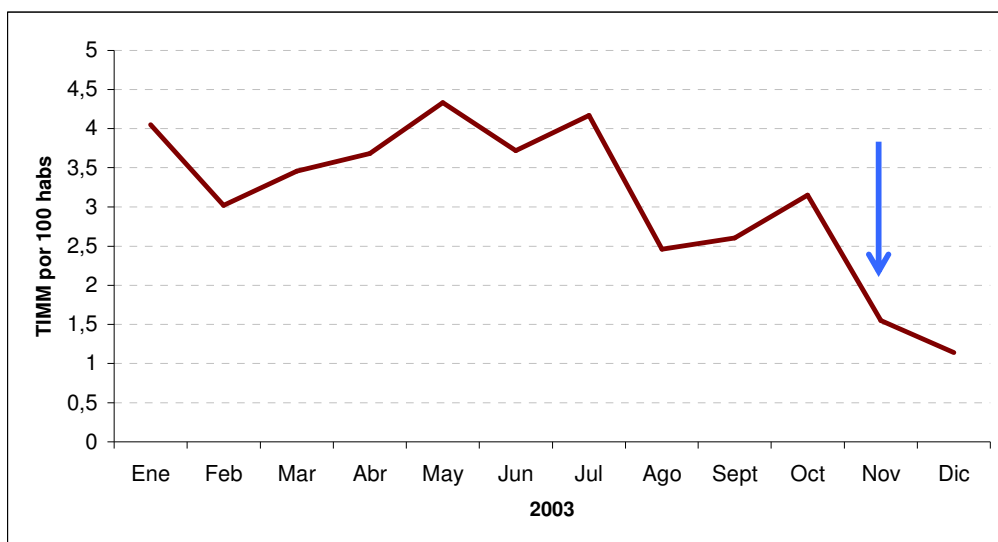
Figura 4.22. Tasa de Incidencia Mensual por Malaria en la Provincia de Karuzi. Periodo Enero 1997–Septiembre 2000.



En efecto, destacan tres picos de incidencia –flechas azules– que corresponden a epidemias de malaria. Aunque estas epidemias no están documentadas en la literatura, sí existe constancia de que durante estos tres periodos existió un aumento considerable del aflujo de pacientes a las estructuras de salud, una escasez de medicamentos antimaláricos y un repunte de las confirmaciones parasitológicas de los casos (M. van Herp, 2004, comunicación personal). Más adelante se discutirá la importancia y consecuencias de estas observaciones.

3. Si acortamos y ampliamos la serie al último año, Enero–Diciembre de 2003, observamos la siguiente gráfica.

Figura 4.23. Tasa de Incidencia Mensual por Malaria en la Provincia de Karuzi. Periodo Enero–Diciembre 2003.



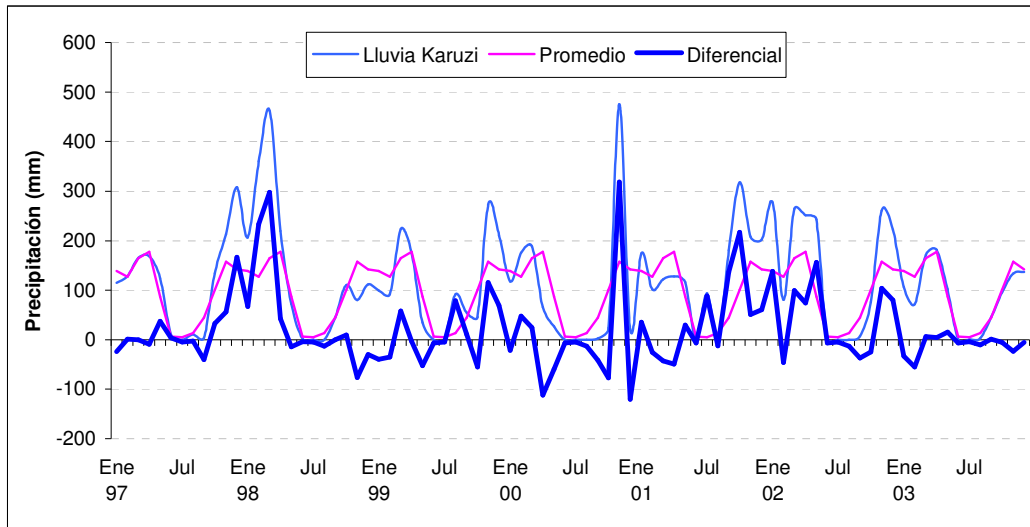
En este caso, llama la atención un descenso considerable de la tasa de incidencia en el mes de Noviembre de 2003 –flecha azul. Este descenso tan acusado tiene la siguiente justificación: Médicos Sin Fronteras, junto con el Ministerio de Salud de Burundi, puso en marcha una intervención sanitaria en toda la provincia de Karuzi consistente en el cambio de protocolo diagnóstico y terapéutico para el manejo de la malaria no complicada. Se dotó a las estructuras de salud de tests serológicos de diagnóstico rápido de malaria (Rapid Diagnostic Tests –RDT), y de combinaciones de fármacos antimaláricos basadas en compuestos de artemisina (Artemisin Combination Treatments –ACT), los más eficaces en cuanto a la eliminación del parásito y sin resistencias descritas. De nuevo, más adelante se verá la trascendencia de conocer este hecho para la creación de modelos de pronóstico de incidencia no-epidémica.

4.2.2 PRECIPITACIÓN

Para la precipitación se dispone de registros mensuales desde el año 1960; con ellos se construye un promedio de precipitación acumulada para cada mes, que será el valor esperado. A partir de la obtención de est promedio mensual se comparan los valores observados en el periodo de estudio buscando posibles anomalías.

La gráfica siguiente muestra la comparación entre estas dos series de valores:

Figura 4.24. Precipitación mensual acumulada de la provincia de Karuzi y diferencial de precipitación sobre el promedio mensual de 43 años. Periodo 1997–2003.

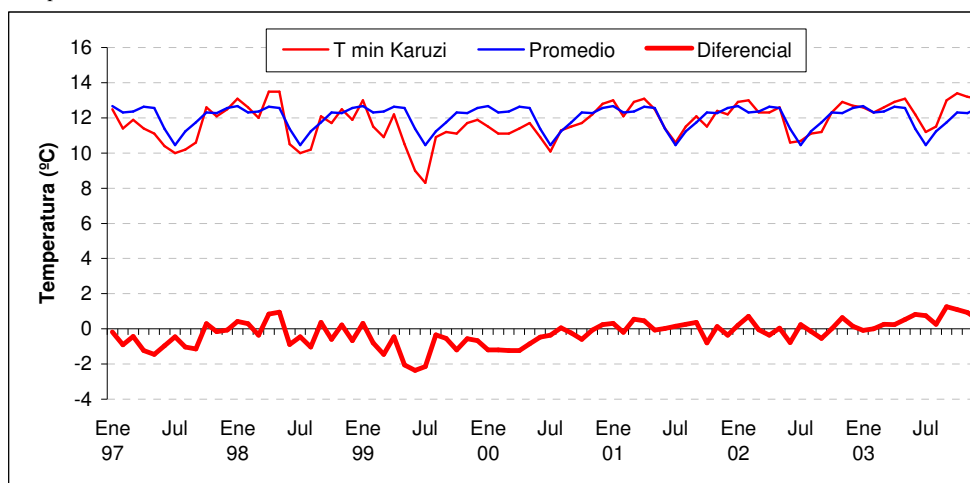


Podemos observar importantes incrementos de precipitación en Marzo de 1998 y Noviembre de 2000, siendo éste el mes en que más llovió en 43 años. De hecho, en dicho mes se registraron 318mm más de precipitación que el valor esperado para ese mes en la provincia. Por otro lado, se observa una precipitación menor-que-promedio entre los meses de Abril y Octubre de 2000, con descensos de la precipitación media de hasta 100mm en algunos meses. Esto muestra un periodo de sequía relativa prolongada, previo a la gran epidemia de Noviembre.

4.2.3 TEMPERATURA MÍNIMA

Se dispone de datos de temperatura mínima media mensual para Karuzi desde 1980 hasta 1983 y desde 1991 hasta 2003, con los que se realiza el promedio de la variable para cada mes del año. Al comparar este promedio con lo observado en el periodo de estudio se obtiene la siguiente gráfica.

Figura 4.25. Temperatura mínima media mensual de la provincia de Karuzi y diferencial de temperatura sobre el promedio mensual de 17 años. Periodo 1997–2003.

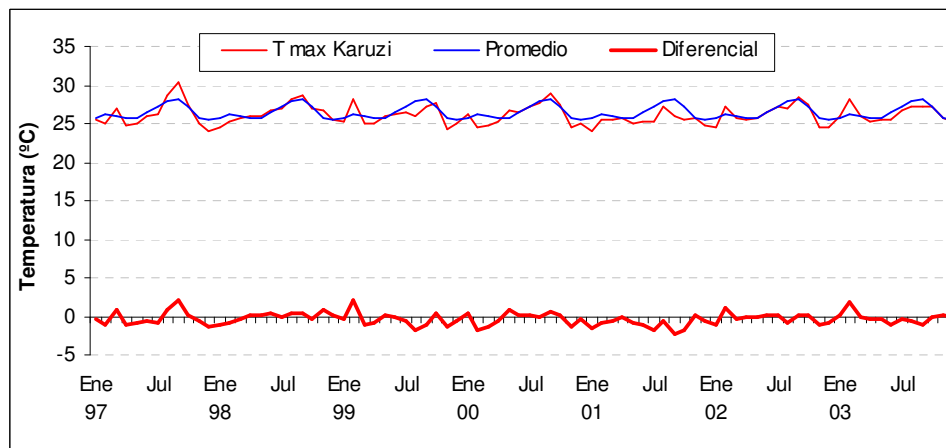


Podemos ver que sólo existen descensos de temperatura mínima de cierta importancia en determinados meses del año 1999. En el resto de la serie no se aprecian grandes cambios de esta variable para esta zona.

4.2.4 TEMPERATURA MÁXIMA

Se dispone de datos de temperatura máxima media mensual desde 1980 hasta 2003, con los que se realiza el cálculo del promedio de esta variable para cada mes del año. Este promedio y su relación diferencial con la temperatura máxima observada en el periodo de estudio se presentan en la gráfica 4.26.

Figura 4.26. Temperatura máxima media mensual de la provincia de Karuzi y diferencial de temperatura sobre el promedio mensual de 23 años. Periodo 1997–2003.

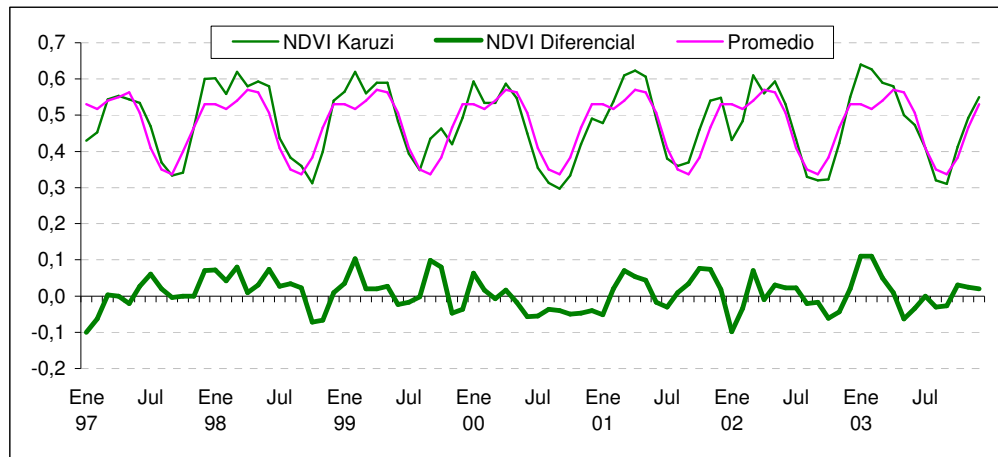


No se observan a priori grandes fluctuaciones de la temperatura máxima en la provincia a lo largo del periodo de estudio.

4.2.5 ÍNDICE NORMALIZADO DE VEGETACIÓN (NDVI)

En la siguiente figura la variable NDVI muestra variaciones a la baja entre el 5,7 y el 8,5% del valor esperado, en el periodo comprendido entre los meses de Mayo de 2000 y Febrero de 2001.

Figura 4.27. NDVI mensual de la provincia de Karuzi y diferencial de NDVI sobre el promedio mensual de 22 años. Periodo 1997–2003.



Esta observación puede reflejar adecuadamente un estado de infra-vegetación en relación a la basal, correspondiente a una sequía relativa prolongada en la zona, de la misma manera que se ha podido ver en la descripción de la variable precipitación.

4.3 ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES DE VARIABLES MEDIO-AMBIENTALES Y SU RELACIÓN CON LA INCIDENCIA DE MALARIA

Como se ha explicado en el capítulo de Material y Métodos, se realizan dos tipos de análisis para la creación de sendos modelos: uno de predicción de la tasa de incidencia y otro de pronóstico o canal de incidencia no-epidémica. A continuación se muestran los resultados del análisis de las series temporales para la creación de ambas herramientas.

4.3.1 CREACIÓN DEL MODELO DE PREDICCIÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA

La exploración de las series de tasa incidencia de malaria, precipitación, temperaturas y NDVI del periodo 1997–2003 no muestra tendencia clara, e insinúa una estacionalidad en las series, con periodo de 6 meses para la tasa y 12 para la lluvia, temperaturas y vegetación, lo que apunta a una cadencia entre las oscilaciones de las cuatro variables. En el Anexo 9 se representa una figura combinada de las series de estas variables; estas cuatro series serán el objeto del análisis que sigue.

La tasa de incidencia no muestra ni tendencia ni oscilación periódica según los resultados del análisis de tendencia y periodogramas. Los correlogramas de la tasa muestran una configuración sin estacionalidad con coeficientes significativos sólo en el retardo 1 (ACF=0,82, PACF=0,82, ambos $p < 0,05$) que apunta al modelo AR(1) para representar la influencia de cada valor de la tasa sobre la siguiente (véase el Anexo 10). El AR(1) ajusta con un coeficiente de 0.80 ($p < 0,0001$) y explica el 80% de la variabilidad observada en la tasa, dejando un residuo cercano a un ruido blanco, pero con atisbos de patrones regulares.

Los periodogramas de las series de precipitación, temperatura mínima y máxima, y NDVI muestran oscilaciones con periodo de 12 meses para la estacionalidad, por lo que el término [1] (pág. 80, capítulo Material y Métodos) del modelo toma la forma $\beta \sin(0,52 P_t T_t V_t)$. La correlación cruzada de este término con el residuo dejado en la tasa por el AR(1) sólo muestra al coeficiente del retardo 1 como significativo, por lo que la influencia ambiental sobre la tasa de malaria se convierte en $\beta \sin(0,52 P_{t-1} T_{t-1} V_{t-1})$. La entrada de la variable Tmin en sustitución de T no mejoró el modelo respecto a la Tmax. El modelo con la composición aditiva del término autorregresivo y del término de influencia estacional de las variables ambientales, después de su ajuste por regresión lineal adquiere la forma definitiva:

$$I_t = 0,80 I_{t-1} + 0,99 \sin(0,52 P_{t-1} T_{max,t-1} V_{t-1}) \quad [2]$$

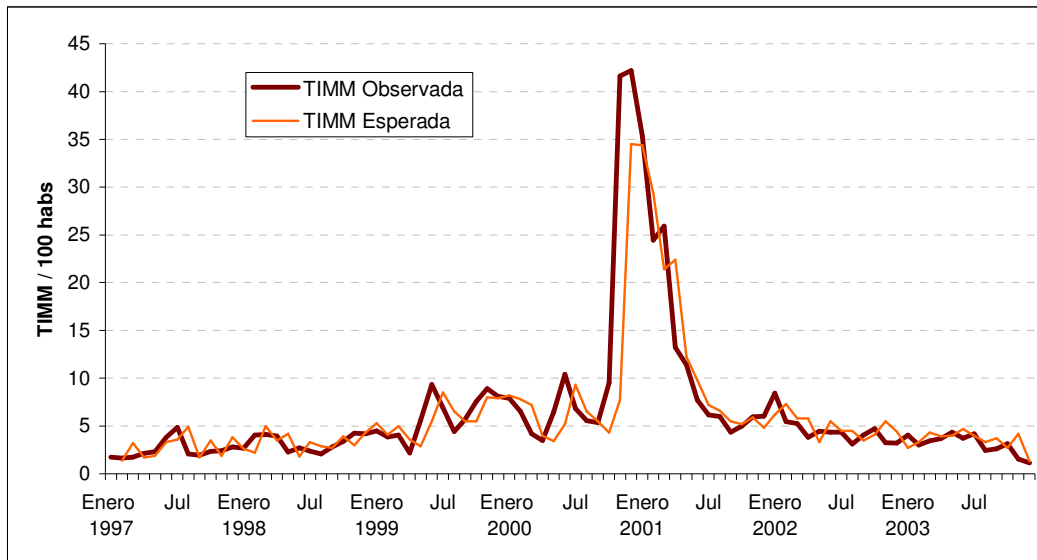
donde I_t es la tasa de incidencia de malaria de un mes cualquiera t , I_{t-1} es la tasa de incidencia observada el mes anterior, P_{t-1} es la precipitación acumulada del mes

anterior, $Tmax_{t-1}$ es la temperatura máxima del mes anterior y V_{t-1} el NDVI del mes anterior (véase el Anexo 11 para los diagramas CCF entre la TIMM y las variables temperatura máxima, precipitación y NDVI.).

Este modelo explica un sustancial porcentaje de la variabilidad observada en la tasa de malaria ($R^2_{adj}=82\%$, $F=165$, $df=2$, $p<0,0001$) con coeficientes de 0,80 para el término autorregresivo (primer término de la ecuación [2]), y 0,99 para el ambiental (segundo término de [2]). En el Anexo 11 se muestra una tabla con los detalles de los términos del modelo. El residuo dejado por el modelo sobre la tasa de incidencia base presenta forma de un ruido blanco distribuido normal con media 0 y desviación estándar 0,98.

Los valores predichos con el modelo y observados para la tasa en el periodo 1997–2003 se muestran de forma tabulada en el Anexo 12. Estos mismos valores se representan de forma gráfica en la siguiente figura.

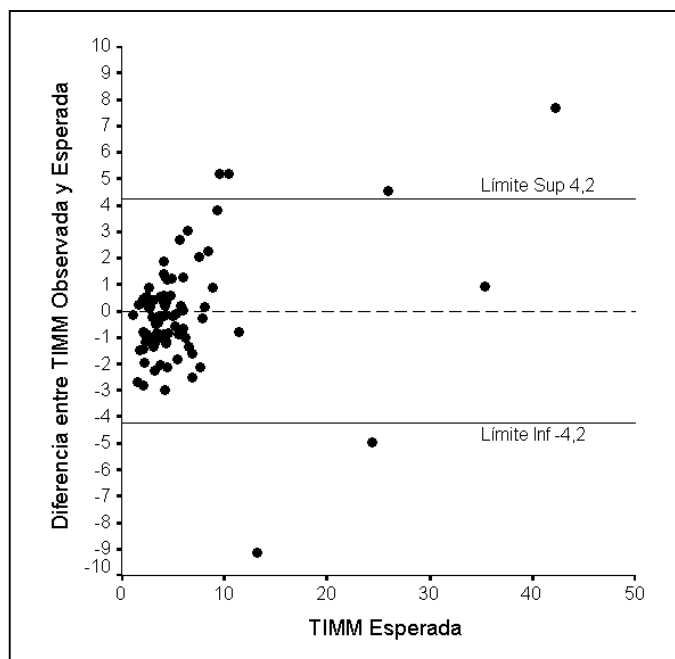
Figura 4.28. Tasa de Incidencia de Malaria Mensual observada y esperada por el modelo. Periodo 1997–2003.



El análisis de la diferencia entre valores observados y predichos de la tasa nos ofrece un periodograma con amplitudes relevantes en toda la gama de frecuencias; tanto este test como el resultado de la prueba de rachas indican el comportamiento típico para un ruido blanco. El histograma de diferencias y la prueba de Kolmogorov–Smirnov indican que este ruido sigue de cerca una distribución de probabilidades normal con media -0,1 y desviación típica 1,2.

El gráfico de dispersión de la diferencia entre valor predicho y observado en la tasa respecto al valor observado en la misma, con media aritmética e intervalo de confianza al 95% para la diferencia, se presenta en la figura 4.29.

Figura 4.29. Gráfico de dispersión de la diferencia entre valor observado y esperado respecto a la TIMM esperada por el modelo.



El 4,8%(4/83) de las diferencias salen del intervalo de confianza por encima y el 2,4% (2/83) por debajo. La correlación entre diferencia y tasa observada es de 0,03 ($p=0,451$) y la pendiente de tendencia de la diferencia respecto a la tasa observada es 0,02 ($p=0,967$). Todos estos resultados apuntan a un modelo adecuado para el pronóstico de la tasa de incidencia mensual de malaria.

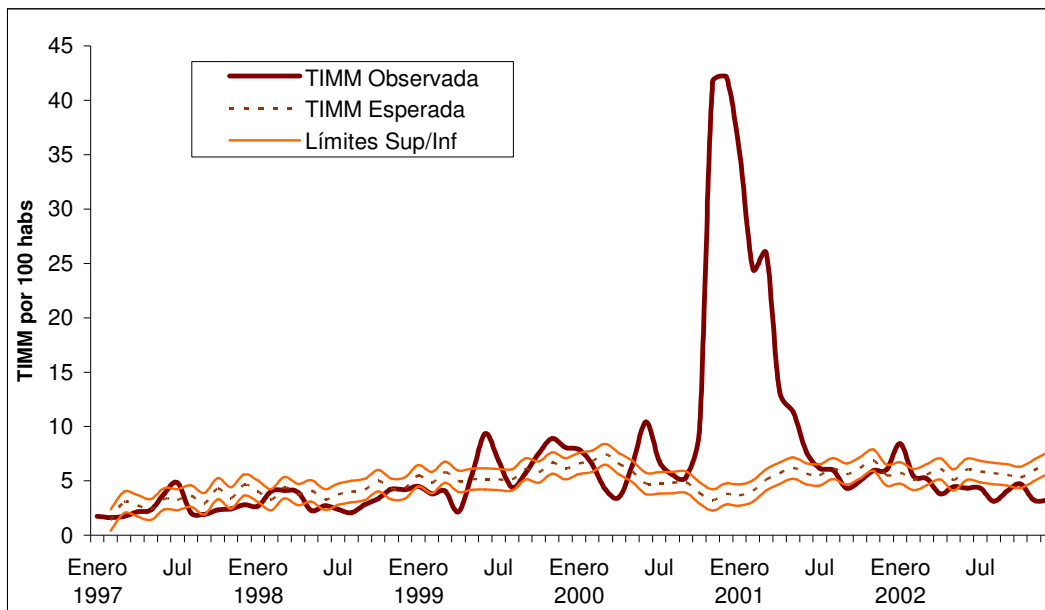
4.3.2 CONSTRUCCIÓN DEL CANAL DE TASA DE INCIDENCIA NO-EPIDÉMICA

Utilizando el modelo creado para la predicción de la tasa de incidencia [2], explicado en el apartado anterior, se describen a continuación los pasos seguidos para la creación del modelo de incidencia no-epidémica.

Se emplea como valor inicial la tasa de incidencia observada del mes de Enero de 1997 y los valores observados ese mismo mes de precipitación, temperatura máxima

y NDVI; así el modelo “arranca” pronosticando el valor de la TIMM del mes de Febrero de 1997. Para los siguientes valores del modelo se introducen sucesivamente el valor de la tasa del mes anterior predicha por el modelo, y los valores de cada mes observados de precipitación, temperatura máxima y NDVI. Los valores de tasa de incidencia no-epidémica pronosticados con este modelo junto a los valores máximo y mínimo esperados de su canal estimados en un intervalo de confiabilidad al 95% a partir de los valores del ruido, para el periodo 1997–2002, se muestran en la figura 4.30.

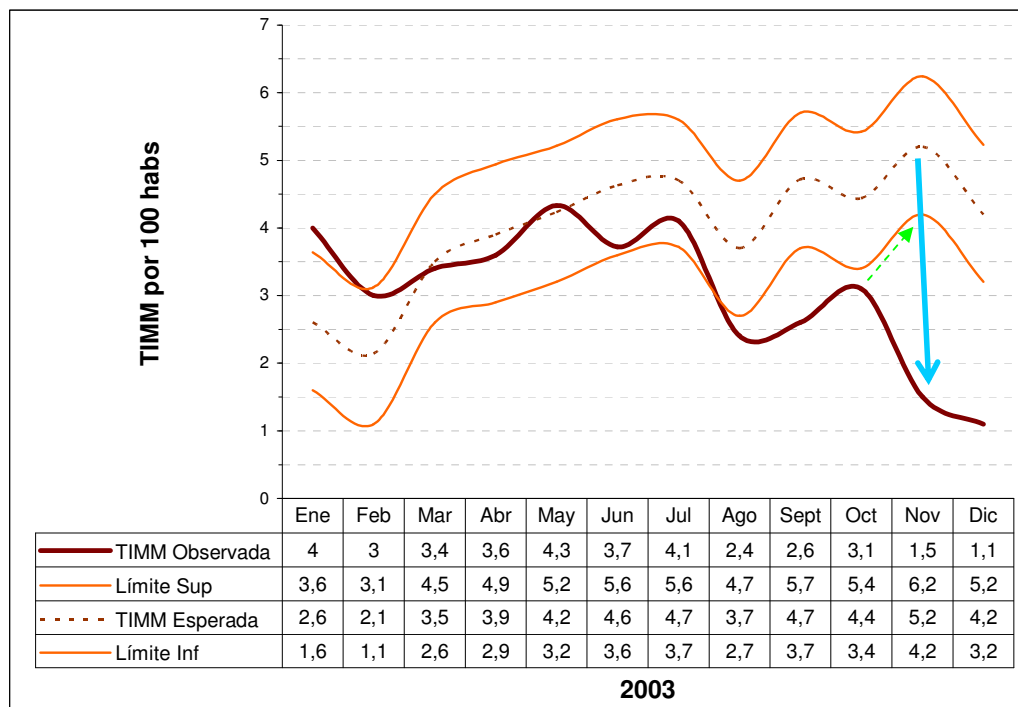
Figura 4.30. Tasa de Incidencia de Malaria Mensual observada y canal de incidencia no-epidémica esperada (IC95%). Periodo 1997–2002.



La TIMM esperada para la serie base, el canal creado y los valores observados para cada mes del periodo 1997–2002 se presentan tabulados en el Anexo 13. Este canal capta cuatro excesos de incidencia que corresponden a las epidemias comentadas anteriormente. Algunos valores de la tasa superaron el umbral epidémico del canal durante un mes aislado, a saber, Julio 1997 y Enero 2002. Estos brotes, si bien pudieran considerarse epidémicos, por un lado no constituyeron sobrecargas asistenciales importantes en las estructuras de salud (M. van Herp, 2004, comunicación personal), y por otro, no concuerdan con los criterios propuestos por R.A. Serfling para la definición de brote.¹⁵¹

El canal no-epidémico pronosticado para la tasa de notificaciones mensuales de casos de malaria para 2003 con su umbral al 95% se muestra, en forma gráfica y tabulada en la figura 4.31.

Figura 4.31. Tasa de Incidencia de Malaria Mensual observada y canal de incidencia no-epidémica esperada (IC95%). Periodo Enero-Diciembre 2003.



Existe un cambio de tendencia –flecha verde discontinua– en la TIMM observada en Noviembre de 2003, con una diferencia mayor del 50% respecto de la tasa observada el mes anterior, y una caída del 70% respecto de la tasa predicha por el modelo –flecha azul–, asignable a la intervención sanitaria que comenzó en ese mismo mes y comentada anteriormente. Este descenso anormal en los meses de Noviembre y Diciembre de 2003 es captado con facilidad por el umbral inferior del canal de fluctuación obtenido con el modelo.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 COMENTARIOS A LA METODOLOGÍA

5.1.1 LIMITACIONES DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

Limitaciones de las Variables Epidemiológicas

TIMM

En esta memoria de investigación se utiliza la definición de “caso notificado de malaria” utilizado por el Ministerio de Salud de Burundi, la cual dista mucho de ser representativa de la verdadera morbilidad. En muchos servicios de salud de zonas maláricas de toda África es conocido desde hace tiempo que, en ausencia de confirmación microscópica, el uso de síntomas clínicos de manera aislada para diagnosticar un episodio de malaria puede suponer un importante porcentaje de errores diagnósticos al clasificar como malaria muchas otras enfermedades febriles.¹⁵² Tal sobre-diagnóstico es particularmente frecuente en la estación seca cuando los errores pueden superar el 90%.¹⁵³ Así, para la utilización efectiva de los datos de vigilancia epidemiológica en un MEWS, se debe prestar una atención considerable al desarrollo y mejora de los servicios de diagnóstico de laboratorio y a la integración de los datos de laboratorio en los registros hospitalarios y de consulta.¹²⁹ Chandramohan *et al* compararon la utilización de algoritmos clínicos para el diagnóstico de malaria en 10 estudios realizados entre 1992 y 2001 en diversos países. En este trabajo se analizaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los algoritmos de diagnóstico clínico de malaria con referencia a un “gold estandard”. Las conclusiones fueron, entre otras, que los mejores algoritmos clínicos para el diagnóstico de la malaria fueron aquellos creados específicamente en función de las características epidemiológicas del lugar de estudio, subrayando la necesidad de que estos algoritmos localmente específicos sean validados sobre el terreno antes de ser recomendados para su utilización.¹⁵⁴

En la zona objeto del presente estudio no se tiene constancia de la validación de la definición de caso de malaria durante el periodo analizado. Si a esto añadimos la heterogeneidad geográfica en cuanto a la aplicación de la propia definición de caso, en

cuanto a la calidad y diferencias en la recogida de los datos del registro, y la ausencia de consideración de otros factores importantes para el cálculo de la Tasa de Incidencia tales como los desplazamientos de población y la tasa de cobertura (accesibilidad) de las estructuras sanitarias, no podemos más que concluir que las cifras utilizadas en este estudio constituyen tan sólo una estimación de la verdadera incidencia.

En cualquier caso, y dado que todas estas limitaciones son difíciles de evitar, la Tasa de Incidencia utilizada, definida como tasa de notificación, se considera válida para el estudio debido a que para los objetivos del mismo son más importantes los movimientos hacia arriba y hacia abajo observados con la estabilidad histórica de esta forma de recogida de los datos, que representar el volumen de lo que realmente está ocurriendo en el sistema.

Por otra parte, la estimación precisa del Umbral e Índice Epidémicos debe basarse en fuentes fiables, constantes y representativas en el tiempo y para la población de estudio. No se dispone de tales fuentes en este ni en la mayoría de los estudios poblacionales de África. Además, y como se discutirá más adelante, el cálculo de estos dos indicadores de magnitud, identificación y predicción de epidemias a partir de valores pasados de tasa de incidencia (mensual o semanal) en número menor de 30 (en este caso $n=6$), no permite una distribución de los datos de tipo normal, y por tanto desaconseja la utilización de medidas de posición y dispersión tales como la media y la desviación estándar.¹⁵⁰

MALARIA COMPLICADA–SEVERA Y MORTALIDAD

Los datos que se utilizan para la descripción de malaria complicada–severa y mortalidad son claramente insuficientes para precisar el impacto de la epidemia, sobre todo en estructuras de salud periféricas de la provincia. Según estimaciones de un grupo de trabajo,¹⁵⁵ la mortalidad en esta epidemia fue mucho mayor de lo descrito en el presente trabajo. Además no se conoce la uniformidad, objetividad y por tanto representatividad de los criterios de ingreso y diagnóstico de malaria complicada–severa en las estructuras sanitarias de la provincia. Respecto a este punto, lo que se ha tratado en este estudio es dar una visión sucinta de la repercusión que tuvo la epidemia respecto a la malaria complicada–severa y la mortalidad con los datos de que se disponía.

Limitaciones de las Variables Medioambientales

La deficiente precisión temporal y geográfica es la limitación fundamental de las variables medioambientales utilizadas en este estudio. La temperatura máxima y mínima y la precipitación se obtuvieron por registro instrumental en un punto geográfico concreto de la provincia de Karuzi, su estación meteorológica en Buhiga, y se han utilizado como estimadores del valor de estas variables en toda la provincia. Esto nos obliga a asumir que en todas las comunas en las que se obtuvieron datos de Tasa de Incidencia, la temperatura y precipitación fueron las mismas a pesar de tener diferentes altitudes, dato éste fundamental en las variaciones geográficas de estas variables, sobre todo la temperatura. Además, perdemos precisión temporal cuando utilizamos medias mensuales de estas variables para adecuarlas a las series temporales de TIMM.

En cuanto a la variable NDVI, ésta presenta mejor precisión espacial y temporal en sus datos originales (espacial, 8 Km.; temporal, 10 días), pero de nuevo esta precisión se ve afectada por su conversión en datos mensuales y para toda la provincia.

Las razones para considerar válidos los datos aportados de estas variables son: a) es obligado adaptar las magnitudes de tiempo y espacio a la variable principal para hacerlas comparables; b) el registro de estas variables ha permanecido uniforme desde 1997 hasta 2003, con los mismos instrumentos de medida, la misma calibración y la misma precisión; c) numerosos autores han utilizado estas variables con resoluciones témporo-espaciales iguales o mayores a la utilizada en esta memoria para la realización de estudios epidemiológicos en entornos con diversidad geográfica similar a la de Karuzi; estos trabajos han estudiado la influencia de estas variables en la epidemiología de enfermedades transmisibles y en la creación de modelos de predicción de incidencia, siendo realmente infrecuente el encontrar trabajos en los que la precisión sea menor a un mes e inferior a 5 Km.^{145,156}

5.1.2 LIMITACIONES DEL PROCESAMIENTO DE SERIES TEMPORALES

Se trata de series temporales cortas y por tanto pueden verse limitadas la fiabilidad y precisión del funcionamiento de los modelos obtenidos con su análisis por metodología ARIMA. Esto es debido a que, en general, en un modelo, la utilización de un número de variables igual o mayor al 10% del número de valores totales de la serie limita la precisión de dicho modelo.¹³⁹ Por este hecho, en nuestro análisis hemos tratado

de mejorar la precisión de los modelos creados ajustando los mismos a cuatro variables: Tasa de Incidencia del mes anterior, temperatura máxima del mes anterior, precipitación del mes anterior y NDVI del mes anterior. En los modelos creados por otros autores se utilizan más variables, dada la longitud de las series de que disponen.^{157,158}

5.2 LA EPIDEMIA DE KARUZI 2000–2001

5.2.1 MAGNITUD

La descripción de los datos recogidos en Karuzi arroja unas conclusiones compatibles con una devastadora epidemia de malaria ocurrida en los últimos meses del año 2000 y los primeros del 2001. Las tasas de incidencia acumulada para todas las edades y para el periodo Noviembre de 2000–Mayo de 2001 superaron el 190%, llegando a contabilizarse en algunos meses tasas de incidencia mayores al 40%. En la epidemia del distrito de Muleba, Tanzania, ocurrida en 1998 y descrita por Juan Garay, se observan tasas de incidencia de similar magnitud.¹³² Dados estos resultados, podemos considerar la Tasa de Incidencia descrita como una aproximación fiable de la magnitud real del evento, a pesar de las limitaciones anteriormente expuestas. Comparadas con los niveles basales, a través del cálculo del Índice Epidémico, la morbilidad global por malaria fue casi 6 veces mayor a la esperada en el periodo en que sucedió la epidemia, siendo máximo cuando se desglosó este indicador por semanas epidemiológicas donde observamos una TIMM hasta once veces mayor respecto a la basal esperada. El IE de la epidemia ocurrida en Tanzania llegó a registrar valores entre 3 y 4,8 veces la morbilidad basal de la zona.¹³²

Respecto a los resultados de la malaria complicada y severa, y asumiendo las deficiencias de los datos de que se disponen, podemos concluir que en los siete meses de la epidemia hubo un aumento importante de ingresos de pacientes con este tipo clínico de malaria, llegando a una tasa de incidencia media mensual mayor al 3%. Al igual que lo comentado para la tasa de incidencia por malaria global, la magnitud de estos datos hace que se considere la descripción efectuada cercana a la realidad.

En cuanto a la mortalidad, la pobreza de los datos disponibles hace del análisis de impacto de la epidemia una mera estimación. Sólo cabe resaltar las conclusiones que nos muestran la descripción de la mortalidad y letalidad hospitalarias, donde se vio un

claro aumento de las defunciones por malaria en los primeros meses de la epidemia. La mejora de los protocolos terapéuticos, formación de personal asistencial y mejora de la gestión hospitalaria para los casos severos, no hicieron descender estas cifras hasta el mes de Marzo de 2001 (van Herp M, 2004, comunicación personal).

5.2.2 DISTRIBUCIÓN

Temporal

Según el cálculo del Umbral Epidémico utilizado en este estudio, y asumiendo las limitaciones antes mencionadas que presenta este indicador, se establece en siete meses el periodo de la epidemia, desde Noviembre de 2000 hasta Mayo de 2001, ambos inclusive. Este periodo varía cuando se calcula el UE sobre una base temporal semanal, de modo que la epidemia comenzaría en la semana epidemiológica nº 43 de 2000 (última de Octubre), y terminaría en la semana nº 20 de 2001 (tercera de Mayo). Más adelante se discutirá la importancia de utilizar umbrales de alerta y detección de epidemias con mayor precisión temporal (oportunidad), así como la adecuación del cálculo de estos indicadores.

La mortalidad y la letalidad por malaria en el hospital de referencia siguió el mismo patrón temporal que la morbilidad.

Poblacional

La epidemia afectó más al grupo de edad de mayores de cinco años, con una tasa de incidencia acumulada en siete meses 2,6 veces superior al grupo infantil. Respecto de los casos de malaria complicada y severa, el grupo más afectado por este tipo clínico de malaria fue también el de mayores de cinco años, en el que se observó que el 73% (53% para el grupo de mayores de 15 años) de los casos ingresados en siete meses correspondían a este tipo clínico de malaria.

En cuanto a la mortalidad, y teniendo en cuenta las limitaciones de los registros, la comparación entre grupos etarios saca a la luz diferencias importantes. Estas diferencias observadas en los grupos de edad aumentan considerablemente al estudiar la mortalidad y letalidad, especialmente las hospitalarias. Así, encontramos que en el grupo infantil la mortalidad fue casi tres veces superior a la del grupo de mayores de

cinco años. Esto tiene como explicación razonable la existencia de menor inmunidad contra la malaria en la edad infantil. Además, la letalidad hospitalaria fue superior en menores de cinco años, explicado probablemente por un manejo menos eficaz en los casos de malaria complicada y severa ingresados.

Geográfica

Tanto las tasas de incidencia global como la morbilidad por malaria complicada y severa y la mortalidad fueron claramente superiores en las comunas del valle (Buhiga, Shombo y Nyabikere). Al observar con detenimiento los datos de la descripción por comunas estos tres indicadores mostraron cifras decrecientes con la altitud, siendo los menores los correspondientes a la comuna situada a mayor elevación, la de Gitaramuka, con una altitud de 1.800m. Este hecho se explica por la mayor transmisión de la malaria en zonas bajas y por la limitación que supone la altitud para dicha transmisión. En la detallada descripción de la epidemia de malaria ocurrida en Tanzania en 1998, podemos apreciar cómo la tasa de mortalidad fue también mayor en municipios del valle, llegando a duplicar la tasa de mortalidad para todas las edades observada en la meseta.¹³²

Sin embargo, no se debe perder de vista la posible influencia que la accesibilidad geográfica al hospital de referencia pudo ejercer sobre las diferencias en la TIMM según comunas. El centro de salud de esta comuna es el que se encuentra más próximo al hospital, si exceptuamos el que se encuentra en la misma ciudad de Buhiga. Así, sorprende que en la comuna de Gitaramuka –la segunda en población– se observaran las tasas de incidencia y los indicadores más bajos de toda la provincia, existiendo grandes diferencias en las cifras cuando se las compara con las otras comunas (ver Anexo 8). Esto explicaría por qué, a su vez, las tasas de incidencia tanto mensuales como acumuladas en Buhiga son las mayores según comunas, con grandes diferencias respecto a las otras áreas geográficas incluso cuando se estratifica por edad. No es posible demostrar esta observación habida cuenta de la falta de registro de la variable “comuna de origen” en las recopilaciones de datos de salud de la población.

Relación entre la distribución geográfica, temporal y poblacional

Si estratificamos por grupos de edad y comunas, y las comparamos a lo largo del tiempo, las mayores tasas de incidencia se produjeron en los dos grupos etarios en Buhiga (valle), de modo que el pico epidémico para el grupo de menores de cinco años fue en Enero de 2001, y el del grupo de mayores de cinco años en Noviembre de 2000. La existencia de una explicación razonable para esta observación es desconocida.

El rápido desarrollo de resistencia al tratamiento, con un agotamiento de las reservas inmunitarias de la población, en los meses iniciales de la epidemia, puede constituir una explicación plausible de por qué se produce un repunte en los casos de malaria complicada y severa, y por tanto de la mortalidad en el mes de Enero de 2001. Como se comentará en el apartado siguiente, el estudio de resistencia a cloroquina en la zona reveló tasas de prevalencia muy importantes, pero la falta de estudios similares previos a estos meses no permite la demostración de lo apuntado anteriormente.

Cabe destacar también, cómo al estratificar por grupos de edad la tasa de mortalidad en las diferentes comunas, ésta fue superior en el grupo infantil y el valle, excepto en la comuna de Gihogazi, con una altitud mayor y situada en la meseta, en que el grupo más afectado fue el de mayores de cinco años. Esta observación concuerda con la mayor transmisión de malaria en población no inmune –menores de cinco años– en zonas bajas, y con el desarrollo de mayor inmunidad en mayores de cinco años en estas comunas. En este sentido, en la epidemia de Tanzania de 1998, Juan Garay observó un pico máximo de mortalidad en menores de cinco años y en la meseta cuando analizó la situación basal (Índice Epidémico).¹³²

5.3 EVOLUCIÓN DE LA TIMM 1997–2003

Al estudiar la evolución de la variable TIMM durante el periodo comprendido entre los años 1997 y 2003 de nuevo surgen varias consideraciones previas. En primer lugar, se asume que a lo largo de este periodo han permanecido homogéneas tanto la definición de caso y la calidad del registro y notificación, como la accesibilidad de la población a las estructuras sanitarias. En toda África del Este, incluido Burundi, esto constituye una asunción muy arriesgada dado el deficiente estado de las estructuras sanitarias, sobre todo a nivel provincial–rural. Hay que añadir que la alteración de la

calidad de los datos viene dada por el apoyo global que pueden proporcionar las ONG a las autoridades sanitarias y a la mejora general de las infraestructuras. Esto es particularmente más acusado en situaciones de catástrofe natural o conflicto armado, así como en situaciones de epidemias importantes de cualquier origen. El resultado puede ser una sobre-estimación de los registros de manera no homogénea a lo largo de la zona afectada, en particular de los casos de malaria, así como el sesgo que supone el cálculo de la tasa de incidencia al desplazarse la población hacia las áreas en las que se recibe más o mejor asistencia externa. En el presente estudio no es posible tener en cuenta el impacto que todos estos cambios han podido provocar en la evolución de la TIMM en siete años, de modo que asumimos los mismos con una mínima validez y fiabilidad.

Otros factores que pueden introducir cambios en la evolución de la TIMM a lo largo del tiempo son intrínsecos a la dinámica de la malaria, como por ejemplo el aumento constante de la resistencia del parásito a los fármacos antimaláricos utilizados en primera y segunda línea para el tratamiento de la malaria no complicada. En este sentido, en un estudio de resistencia realizado por Médicos Sin Fronteras en la provincia de Karuzi entre los meses de Enero y Mayo de 2001, se encontró una prevalencia de resistencia a la cloroquina del 93,1% (IC95%: 83,3–98,1).⁶⁸ Estos resultados, obtenidos en el declive de la gran epidemia, no sólo no llegaron a tiempo para poder actuar sobre el desarrollo de la misma, sino que no provocaron un cambio en los protocolos diagnósticos y terapéuticos de toda la provincia hasta finales del año 2003. Es entonces cuando se puede objetivar el descenso a la mitad de la TIMM en dos meses, Noviembre y Diciembre de 2003, que tradicionalmente han sido de alta incidencia en esta provincia.

Por otro lado, se desconocen las causas y factores determinantes que influyeron en el desarrollo de tres picos de incidencia previos a la gran epidemia de Noviembre de 2000. En efecto, no se tiene constancia de cambios en el sistema de registro ni definición de casos, ni de desplazamientos masivos de población no inmune hacia zonas con mayor transmisión (meseta → valle). Sin embargo, podemos asegurar que se trata de epidemias dado el gran número de casos notificados (hasta dos veces los picos máximos en los mismos meses previos) y la constatación (no documentada) de la afluencia masiva de pacientes a las estructuras de salud, ruptura de stock de fármacos antimaláricos y repunte de las confirmaciones parasitológicas de casos con sospecha de malaria (van Herp M, 2004, comunicación personal). Si realmente estos tres picos

descritos en la evolución de la TIMM fueron epidemias, las consecuencias son importantes y como se verá más adelante, afectarán el estudio de la dinámica basal de la malaria en la provincia, al distorsionar el cálculo del umbral epidémico y del índice epidémico como indicadores respectivos para la detección y el estudio de la magnitud de epidemias en la zona.

5.4 EVOLUCIÓN DE LAS VMA 1997–2003

En la observación de la evolución temporal de las variables medioambientales elegidas, durante los siete años del periodo de estudio, no se observan cambios significativos. Cabe reseñar, como salvedad, la aparición de un periodo de sequía o más bien de precipitación y de NDVI menores-que-promedio durante los seis meses previos al inicio de la gran epidemia de Noviembre de 2000. Una característica de muchas zonas afectadas por epidemias de malaria es que han sufrido un periodo de sequía con el resultado de problemas de seguridad alimentaria en los meses previos. Las epidemias que siguen a periodos de sequía pueden encontrar bajos niveles de inmunidad poblacional (“herd immunity”), y a menudo el resultado son grandes tasas de letalidad. En nuestro estudio no disponemos de datos sobre mortalidad y letalidad que puedan expresar con precisión lo ocurrido en esta epidemia en relación al estado inmunitario poblacional, aunque estos datos sí dejan entrever unas altas tasas de estos indicadores, sobre todo en el hospital de referencia. Un estudio que apoya la asociación entre problemas de seguridad alimentaria y epidemias de malaria es el de la ya comentada epidemia de malaria registrada en las tierras altas del distrito de Muleba en Tanzania, que habitualmente presenta una transmisión de malaria de tipo hipo–mesoendémica.¹⁵⁹ Se observó que el riesgo de morir por malaria durante esta epidemia fue de siete veces mayor en los niños malnutridos que en los no malnutridos apoyando la teoría de que las consecuencias de una epidemia de malaria –tasas de letalidad– son más intensas en comunidades donde existe restricción de los alimentos. Si además se añade el hecho de que en la epidemia de Karuzi se produjo un aumento inusual de precipitación en el mes posterior a este periodo de sequía relativa, siendo éste el mes más lluvioso en 43 años, podría especularse sobre el papel de este factor climático como causante de la gran magnitud de la epidemia. Así, la gran cantidad de precipitación caída sobre un terreno más seco de lo normal podría haber creado más lechos acuosos estancos ideales, si se

dan otras condiciones ambientales, para el desarrollo de los estados larvarios del mosquito vector, y por tanto haber provocado un aumento de la transmisión.

La observación de las series de temperatura mínima y máxima en los siete años de estudio permite constatar tan sólo fluctuaciones leves. Sin embargo, pequeñas variaciones de estos factores medioambientales en combinación con variaciones en otros factores como la precipitación y la densidad de vegetación pueden llevar a desviaciones importantes en la tasa de incidencia. Este hecho se discutirá más adelante.

5.5 LOS MODELOS PREDICTIVOS CREADOS: MEWS PARA KARUZI

5.5.1 MODELO DE PREDICCIÓN DE LA TIMM

El modelo construido en esta memoria trata de proporcionar una herramienta sencilla para obtener una estimación fiable de incidencia esperada con un mes de antelación a partir de la tasa de incidencia observada y de la combinación de factores climáticos (temperatura, lluvia y NDVI) en el mes en curso. Este procedimiento se basa en la hipótesis de que la tasa de incidencia de un mes cualquiera es un excelente estimador del reservorio parasitario en una población con transmisión inestable de malaria, siendo el factor de influencia más importante para la tasa del mes siguiente, mientras que lluvia, temperatura y densidad de vegetación lo son de la capacidad vectorial de transmisión.

Los factores de vulnerabilidad poblacional son determinantes en la transmisión de la malaria. La presencia de resistencia del parásito a los antimaláricos habituales y a los insecticidas, los movimientos de población y la presencia de otras infecciones subyacentes (VIH) son responsables de gran parte de la variabilidad en la incidencia de malaria. La inclusión de estos factores en su predicción es compleja y aún no muy bien comprendida, por lo que algunos autores han desarrollado modelos en los que se estandariza la tasa de incidencia con respecto a las variables climáticas para mostrar mejor la influencia de estas últimas en su fluctuación.¹⁴⁵ En el modelo creado aquí se asumen implícitos los factores de vulnerabilidad de la población en el término de influencia de la “TIMM del mes anterior” (I_{t-1}), combinándolo con las variables climáticas como factores predisponentes de la transmisión.

Los resultados muestran la relación de los valores de la tasa de incidencia con la lluvia y NDVI del mes anterior. Diversos autores han encontrado una correlación de la incidencia con variaciones de estos factores ambientales varios meses antes,¹⁶⁰ o bien con variaciones interanuales de las mismas.^{145,157} En el modelo creado en la presente memoria se utilizan los valores absolutos de lluvia y densidad de vegetación asumiendo que tienen una influencia directamente proporcional sobre la densidad y la capacidad vectorial con un intervalo de un mes, suficiente para completar el periodo de incubación o tiempo mínimo de generación –ciclo completo gametocito-gametocito.

Se encuentra una fuerte correlación de la tasa de incidencia con la temperatura máxima del mes anterior; sin embargo no se encontró asociación con la temperatura mínima. Una posible explicación a este hallazgo sea que la temperatura mínima media mensual se mantiene en cifras siempre superiores al nivel necesario para viabilizar el ciclo sexual del parásito en el vector. Así, por encima de tal nivel las leves fluctuaciones observadas no influyen significativamente en el periodo de incubación extrínseco, al contrario de lo que ocurre con la temperatura máxima. Este hecho puede ser diferente en zonas de mayor altitud donde variaciones de la temperatura mínima por debajo de los 10°C sí podrían bloquear el ciclo sexual del *P. falciparum*, e influir significativamente en los niveles y ciclos de incidencia, en la inmunidad poblacional y en la distribución de casos por edades. No se puede asegurar ni descartar que los resultados aquí obtenidos sean extrapolables a otras zonas de igual altitud pero diferente latitud (donde la lluvia es un factor importante), ni para similares latitudes con influencia de diferentes factores epidemiológicos, por ejemplo la especie de parásito y las características de las especies locales del vector. Otros autores, a la hora de desarrollar modelos de transmisión, han reflejado la importancia de la temperatura máxima ambiental en la transmisión de la malaria de determinadas zonas.^{161,162}

El modelo creado por Loevinsohn¹⁶⁰ en una zona de malaria inestable en Rwanda incluía temperatura mínima uno y dos meses antes, y lluvia dos y tres meses antes, explicando una parte sustancial de la variabilidad de la incidencia de malaria. En este caso el autor no tuvo en cuenta la influencia que ejerce la tasa de malaria del mes anterior. En el método utilizado por Abeku *et al* se realizan transformaciones logarítmicas de la variable incidencia de malaria para evitar los posibles problemas derivados de las técnicas que asumen datos con distribución normal.¹⁵⁸ Sin embargo, este proceder disminuye la sensibilidad y la transparencia del modelo resultante.

Como sucede en la mayoría de los sistemas de vigilancia epidemiológica en zonas rurales de África, resulta muy difícil la obtención de notificaciones semanales de casos de malaria que permitan intervalos temporales de monitorización para una alerta más temprana. Teklehaimanot *et al* han propuesto y evaluado este tipo de modelos empleando como entradas las notificaciones semanales tanto de los casos de malaria como de los porcentajes de parasitemias positivas en localidades de Etiopía, pero sus modelos no tienen en cuenta la influencia de los factores climáticos, difíciles de obtener con tal periodicidad.¹⁶³

A pesar de las limitaciones y aunque el modelo de predicción resultante es razonablemente fiable, especialmente en cuanto a la magnitud, éste precisaría de una evaluación activa sobre el terreno para ver su comportamiento real, y está abierto a modificaciones para tratar de conseguir una predicción adecuada y oportuna con el fin último de lograr disminuir el sufrimiento que sin duda conllevan las epidemias de malaria en esta y otras zonas altas de África.

5.5.2 CANAL DE INCIDENCIA NO-EPIDÉMICA

Se ha desarrollado una herramienta de vigilancia epidemiológica sencilla en su concepción para definir y detectar epidemias de malaria en una zona de tierras altas caracterizada por una transmisión inestable, pronosticando un canal de endemia para la tasa acumulada mensual de notificaciones de consultas por malaria a partir de su valor predicho el mes anterior y de la combinación de temperatura, lluvia y densidad de vegetación observadas el mes anterior.

Diferentes métodos de definición y detección temprana de epidemias de malaria tales como los propuestos por Cullen,¹³⁴ WHO⁸⁸ y el CDC,¹⁶⁴ utilizan la media y la mediana mensual de los años anteriores, requiriendo un mínimo de cinco años, con sus intervalos de confianza, para identificar excesos en el número de casos registrados. Estos métodos han sido evaluados por Hay *et al*^{165,166} en tierras altas de Kenya, mostrando grandes dudas en cuanto a la precisión de su comportamiento: disminución de la sensibilidad y transparencia al transformar las tasas en logaritmos, creación de umbrales de alerta basados en muestras pequeñas (n=5) a las que se le calculan desviaciones típicas, y arbitrariedad al excluir “años epidémicos” en las muestras. Otra limitación de estos métodos a reseñar es la asunción de la aleatoriedad de los datos, necesaria para poder establecer estos umbrales. En este sentido, no parece adecuada la

utilización de medianas, medias y desviaciones estándar sobre series cuyos datos (tasas de incidencia) no son independientes entre sí. En efecto, en la presente memoria se constata que la variable TIMM tiene influencia sobre sí misma en un periodo previo de hasta 13 meses (ver Anexo 10). Así, esta dependencia no permitiría la presunción de aleatoriedad que es obligatoria para utilizar estos indicadores en la zona de estudio. Además, estas técnicas no incluyen un componente de influencia climática que refleje las condiciones del parásito y el vector para un incremento de la transmisión de la malaria.

El modelo de estimación del canal de incidencia no-epidémica ofrece una explicación considerable de la variabilidad observada en la tasa, y resulta fiable al haber identificado cuatro epidemias definidas empíricamente en el periodo 1997–2002, y detectar el impacto de un programa de control en 2003. De manera general podría decirse que el canal esperado por donde debiera discurrir la tasa de incidencia de malaria de Karuzi entre 1997 y 2003 es una representación teórica del modo en que se comportaría esta variable, a partir de una cifra inicial determinada, con la influencia de los factores ambientales que se observaron en dicho periodo (valores reales). Esto implica que las fluctuaciones de la tasa de incidencia que “salen” de este canal no son debidas a variaciones importantes de dichos factores climáticos, sino a factores relacionados con otro tipo de circunstancias, también determinantes en el desencadenamiento y magnitud de epidemias de malaria. Así, Checchi *et al*, han sugerido como factores desencadenantes de epidemias de malaria, en la zona y en ese periodo, la existencia de un conflicto civil armado con el consiguiente desplazamiento de población no inmune, y la progresiva expansión de cultivos de arroz en los valles de la zona central de Burundi.¹⁶⁷ Esto explicaría por qué la tasa esperada por el modelo en los meses en los que se produjo la gran epidemia es menor a la esperada en los meses anteriores, de modo que el modelo sería capaz de detectar las epidemias que tienen como factor fundamental de producción aumentos de la transmisión no relacionados con la variabilidad climática sino con la actividad humana. Del mismo modo ocurre con la captura por el modelo de una importante disminución de la tasa observada en los meses de Noviembre y Diciembre de 2003, en los que se produjo la intervención sanitaria antes comentada. De nuevo, una reducción de la tasa básica de reproducción (TBR) induce una tasa de incidencia mucho menor a la esperada por el modelo en estos meses, mediante la reducción del reservorio poblacional de gametocitos (tratamiento con

derivados de artemisina) y, en este caso, no influida por variables climáticas, es decir, por un aumento de la capacidad vectorial.

El estudio y creación de este tipo de modelos constituye una herramienta más, y no la única, en lo que debería ser una adecuada y equilibrada política de actuación en las zonas propensas a epidemias de malaria para la prevención del impacto de las mismas. Dado que estas epidemias son difíciles de detectar y son además multifactoriales, es necesario el establecimiento de MEWS que aborden el componente climático, medioambiental y sobre todo de vulnerabilidad de la población. Así, en este último punto, los componentes de estos MEWS van desde la vigilancia epidemiológica oportuna y precisa, y mejora del acceso de la población a los servicios de salud con adecuados medios diagnósticos y terapéuticos, hasta la monitorización de los factores que pueden incidir en una merma de inmunidad de los individuos, especialmente la malnutrición.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. A finales de 2000 se produjo una gran epidemia de malaria en la provincia de Karuzi, en tierras altas de Burundi, que llegó a afectar a la población local con una Tasa de Incidencia Acumulada Mensual superior al 190% en siete meses. Los datos disponibles no permiten describir con precisión el impacto de la epidemia en la mortalidad específica por malaria.
2. El cálculo del umbral epidémico permite establecer en siete meses la duración del periodo epidémico, desde Noviembre de 2000 hasta Mayo de 2001. Este periodo se modifica parcialmente cuando se realiza el cálculo del umbral epidémico por semanas epidemiológicas: semana 43 de 2000 (última de Octubre) hasta semana 20 de 2001 (tercera de Mayo).
3. La epidemia afectó más al grupo de edad de mayores de 5 años, con una Tasa de Incidencia 2,6 veces superior al grupo de menores de 5 años.
4. Las Tasas de Incidencia fueron superiores en las comunas del valle, observándose cifras decrecientes de este indicador según aumenta la altitud.
5. Globalmente, el pico máximo de la epidemia tuvo lugar en mayores de cinco años, en el mes de Noviembre de 2000 y en valle. En el grupo de menores de 5 años, la epidemia se prolongó más en el tiempo, siendo el pico máximo en Enero de 2001, también en el valle.
6. En el periodo 1997–2003 y para la provincia de Karuzi, se observan, además de la gran epidemia descrita, tres picos de Tasa de Incidencia correspondientes a tres epidemias de malaria. A finales del año 2003 se observa un descenso considerable de la Tasa de Incidencia como consecuencia de una intervención sanitaria llevada a cabo en toda la provincia.
7. Tanto la temperatura mínima como máxima se han mantenido sin grandes variaciones en el periodo de siete años estudiado. Las variables precipitación y NDVI reflejan un posible periodo de sequía relativa en los primeros meses de 2000, previos al desarrollo de la gran epidemia.
8. El análisis de series temporales de las variables TIMM, precipitación, temperatura máxima y NDVI, permite establecer asociaciones que culminan en la creación de un modelo predictivo de la Tasa de Incidencia Mensual de Malaria del mes siguiente, con una explicación de la variabilidad del 82%, y un alto nivel de significación.

9. La aplicación del mismo modelo de pronóstico para crear un canal de incidencia no-epidémica, permite obtener una herramienta que identifica excesos en la Tasa de Incidencia de Malaria en la zona. Este modelo constituye una herramienta sencilla y aplicable para la alerta temprana de epidemias a nivel local.

RESUMEN / SUMMARY

RESUMEN / SUMMARY

RESUMEN

Objetivos.- Describir la epidemia de malaria en la provincia de Karuzi, Burundi, ocurrida entre los años 2000 y 2001. Desarrollar modelos que permitan predecir la incidencia de malaria y alertar sobre la aparición de una epidemia en la zona de estudio.

Material y métodos.- El estudio se realiza en la provincia de Karuzi, en las tierras altas de Burundi, utilizando las series temporales de notificaciones mensuales acumuladas de casos de malaria disponibles en las estructuras sanitarias locales, así como registros instrumentales de lluvia, temperatura e índice de vegetación normalizado (NDVI–Normalized Difference Vegetation Index) proporcionado por satélites geoestacionarios. Mediante metodología ARIMA se deriva un modelo que predice la tasa de incidencia del mes siguiente; en función de valores pasados de la misma tasa, de las variables climáticas y de sus umbrales de confiabilidad al 95%, se crea un canal de incidencia no–epidémica.

Resultados.- La Tasa de Incidencia Acumulada Mensual fue superior al 190% en siete meses (Noviembre de 2000 a Mayo de 2001). Los datos disponibles no permiten describir con precisión el impacto de mortalidad de la epidemia. La epidemia afectó más al grupo de edad de mayores de cinco años, con una Tasa de Incidencia 2,6 veces superior al grupo de menores de cinco años. Las Tasas de Incidencia fueron superiores en las comunas del valle, observándose cifras decrecientes de este indicador con la altitud. Globalmente, el pico máximo de la epidemia tuvo lugar en mayores de cinco años, en el mes de Noviembre de 2000 y en valle. El modelo con el que se obtiene la mejor predicción ($R^2_{adj}=82\%$, $p<0.0001$ y 93% de precisión de predicción en un rango de ± 4 casos/100 habitantes) incluye el NDVI, la temperatura máxima media, la lluvia y los casos de malaria del mes anterior. La aplicación de este modelo pronóstico para crear un canal de incidencia no–epidémica, permite obtener una herramienta que identifica y alerta de excesos en la Tasa de Incidencia de Malaria en la zona.

Conclusiones.- El modelo de pronóstico de incidencia de malaria creado en esta memoria proporciona una herramienta sencilla, precisa y aplicable para anticipar con una adecuada fiabilidad el valor de la tasa de incidencia de malaria en la zona.

SUMMARY

Objectives.- To describe the malaria epidemic in the province of Karuzi, Burundi, which took place in 2000 and 2001. To develop models which help to predict the malaria incidence and to alert about the appearance of an epidemic in the study area.

Methods.- The study is performed in the province of Karuzi, in the highlands of Burundi, using the time series of cumulated monthly notifications of malaria cases available in local health structures, as well as instrumental registers of rainfall, temperature and normalized difference vegetation index (NDVI) provided by geostationary satellites. Through ARIMA methodology a model which predicts the expected monthly endemic incidence rate for the next month, is derived; according to previous values for the same rate, the environmental variables and its range at 95% reliability, a non-epidemic channel for the incidence rate is created.

Results.- The cumulated monthly incidence rate was above 190% in seven months (November 2000 to May 2001). Available data does not allow a precise description of the impact of mortality of the epidemic. The epidemic affected to a greater degree the older than five years old group, with an incidence rate 2,6 times higher than the younger than five years old group. The incidence rates were higher in the valley districts, noting decreasing rates with higher altitude. Globally, the maximum point of the epidemic took place in those over five years old in the month of November 2000 and in the valley. The model which results in the best prediction ($R^2_{adj}=82\%$, $p<0.0001$ and 93% of forecasting accuracy in a range of ± 4 cases/100 inhabitants) includes the NDVI, the maximum average temperature, the rainfall, and the malaria cases in the preceding month. The application of this forecasting model to create a non-epidemic incidence channel, results in a tool which identifies and alerts cases which exceed the malaria incidence rate in the area.

Conclusions.- The malaria incidence forecasting model which is created in this study provides a simple and precise tool, which can be applied to anticipate with adequate reliability the value of malaria incidence rate in the area.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. RBM/WHO. Malaria in Africa. En: www.who.int.
2. WHO/UNICEF. The world malaria report 2005. World Health Organization, Ginebra 2005.
3. White NJ. Malaria. En: *Manson's Tropical Diseases*, 20th ed. Edited by Gordon C Cook. London 1996.
4. Whitty JM, Rowland M, Sanderson F, Mutabingwa TK. Science, medicine and the future: malaria. *British Medical Journal* 2002; 325:1221-1224.
5. Gilles HM. Historical Outline. En: *Essential Malariology*, 4th ed. Edited by David A. Warrell and Herbert M. Gilles. London, 2002.
6. Holt RA, Subramanian GM, Halpern A, Sutton GG, Charlab R, Nusskern DR, et al. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science* 2002; 298:129-49.
7. Gardner MJ, Hall N, Fung E, White O, Berriman M, Hyman RW, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2002; 419:498-511.
8. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis* 2004 Jun;4(6):327-36.
9. Sachs J, Malaney. The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002; 415: 680-685.
10. WHO. The Africa Malaria Report-2003. WHO/CDS/MAL/2003.1093. World Health Organization, Ginebra 2003.
11. Bremen J. The cars of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J trop Med Hyg* 2001; 64 (1,2):S,1-11.
12. Murray CJL, Salomon JA, Mathers CD. A critical examination of summary measures of population health. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78:981-994.
13. Murray CJL, Mathers CD, Salomon JA, Lopez AD. Health gaps: an overview and critical appraisal. En: Murray CJL, Salomon JA, Mathers CD, Lopez AD, eds. *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications*. Geneva, World Health Organization, 2002. En: <http://www.who.int/pub/smph/en/index>
14. WHO. The World Health Report 2004: Changing History. World Health Organization, Ginebra 2004.
15. Snow RW, Craig MH, Newton CRJC, Steketee RW. The Public Health Burden of *Plasmodium falciparum* Malaria in Africa: Deriving the Numbers. Working Paper No. 11. Disease Control Priorities Project, Bethesda, MD: Fogarty International Center, National Institutes of Health, August 2003.
16. Murphy SC, Bremen JG. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurologic sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001,64(Suppl 1-2): 57-67.
17. Breman JG, Alilio MS, Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004; 71(Suppl 2): 1-15.
18. Gallup J, Sachs J. The economic burden of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64(1,2)S, 85-96.

19. Final report of the external evaluation of Roll Back Malaria. Report for the Department for International Development, London, UK, 2002.
20. Jowett M, Miller N, Mnzava N. Malaria expenditure analysis. Tanzania case study, 1998. Prepared for DFID-EA (Tanzania) and the Roll Back Malaria Initiative En: www.rbm.who.int.
21. Ettling M et al. Economic impact of malaria in malawian households. *Tropical Medicine and Parasitology*, 1994, 45:74-79.
22. Scholz BD, Gross R, Schultink W, Sastroamidjojo S. Anaemia is associated with reduced productivity of women workers even in less-physically-strenuous tasks. *Br. J. Nutr* 1997,77, 47–57.
23. Nur E. The impact of malaria on labour use and efficiency in the Sudan. *Soc. Sci. Med.* 1993,37, 1115–1119.
24. Leighton C, Foster R. Economic impacts of malaria in Kenya and Nigeria. Major Applied Research Paper no 6, HFS project. Abt Associates, Bethesda, 1993.
25. Brooker S, et al. Situation analysis of malaria in school-aged children in Kenya: what can be done? *Parasitol. Today* 2000 ;16 :183–186.
26. Rowland, M. G., Cole, T. J. & Whitehead, R. G. A quantitative study into the role of infection in determining nutritional status in Gambian village children. *Br. J. Nutr* 1977,37, 441–450.
27. Shiff C, et al. Changes in weight gain and anaemia attributable to malaria in Tanzanian children living under holoendemic conditions. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* 1996, 90, 262–265.
28. Lozoff B. Nutrition and behaviour. *Am. Psychiatry* 1989, 44, 231–236.
29. McKay H, Sinisterra L, McKay A, Gomez H, Lloreda P. Improving cognitive ability in chronically deprived children. *Science* 1978, 200, 270–278.
30. Grantham-McGregor SM, Powell CA, Walker SP, Himes JH. Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and mental development of stunted children: the Jamaican study. *Lancet* 1991, 338, 1–5.
31. Brabin BJ, et al. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. *J Nutr* 2001; 131: S604-614.
32. Brabin BJ, et al. A birthweight normogram for Africa as a malaria control indicator. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93: S43-57.
33. McCormick MC, Brooks-Gunn J, Workman-Daniels K, Turner J, Peckmah GJ. The health and development status of very low-birth-weight children at school-age. *J. Am. Med. Assoc.* 1992, 267, 2204–2208.
34. Holding PA, Stevenson J, Pershu N, Marsh K. Cognitive sequelae of malaria with impaired consciousness. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999, 93, 529–534.
35. Choice of evils: as a tropical surge makes a comeback, so, too, does DDT. *Wall St. J.* 2001, 26 July.
36. Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 77: 624-640.
37. Alonso PL, et al. The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children. *Lancet* 1991, 337, 1499–1502.
38. D'Alessandro U, et al. Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet* 1995, 345, 479–483.

-
39. Nevill CG, et al. Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast. *Trop. Med. Int. Health* 1996, 1, 139–146.
 40. Binka FN. Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana: a randomized controlled trial. *Trop. Med. Int. Health* 1996, 1, 147–154.
 41. Rice AL, et al. Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associates with infectious diseases in developing countries. *Bull WHO* 2000; 78:1207-1221.
 42. Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis* 2000; 182: S37-53.
 43. Shankar AH, et al. The influence of zinc supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: a randomized trial in preschool children in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hygiene* 2000; 62: 663-669.
 44. Stephenson LS, et al. Global malnutrition. *Parasitology* 2000; 121: S5-22.
 45. Smith TA, et al. Child mortality and malaria transmission intensity in Africa. *Trends Parasitol* 2001; 1:3.
 46. Connor SJ, Thomson MC, Molyneux DH. Forecasting and prevention of epidemic malaria: new perspectives on an old problem. *Parassitologia* 1999; 41. 439-448.
 47. Fontaine RE, et al. The 1958 malaria epidemic in Ethiopia. *Am J Trop Med Hygiene* 1961; 10:795–803.
 48. MARA/ARMA. Towards an atlas of malaria risk in Africa. First technical report of the MARA/ARMA collaboration. Durban, 1998.
 49. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe *falciparum* malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 2004 Feb; 18(3):547-554.
 50. WHO. Malaria and HIV/AIDS interactions and implications: Conclusions of a technical consultation convened by WHO, 23-25 June, 2004. WHO/HIV/2004.08. En: www.mosquito.who.int/malaria_hiv.
 51. Korenromp EL, Williams BG, Gouws E, Dye C, Snow RW. Measurement of trends in childhood malaria mortality in Africa: an assessment of progress toward targets based on verbal autopsy. *Lancet Infect Dis*. 2003 Jun;3(6):349-58. Review.
 52. Trape JF, Pison G, Preziosi MP, Enel C, Desgré A. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences –Série III– Sciences de la Vie* 1998, 321: 689-697.
 53. Trape JF. The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 64(1,2 S):12–17.
 54. Nchinda TC. Malaria: a reemerging disease in Africa. *Emerging Infectious Diseases* 1998; 4: 398–403.
 55. Grimwade K, et al. HIV-infection in adults increases rates of severe and fatal *falciparum* malaria in regions of unstable transmission. En: *XIVth International AIDS conference 2002, Barcelona, Spain*: abstract ThPeC7604.
 56. Nwanyanwu OC, et al. Malaria and human immunodeficiency virus infection among male employees of a sugar estate in Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91(5):567–569.

57. Mouchet J, et al. Evolution of malaria in Africa for the past 40 years: impact of climatic and human factors. *Journal of the American Mosquito Control Association* 1998, 14(2):121–130.
58. Sharp B, et al. Malaria control by residual insecticide spraying in Chingola and Chililabombwe, Copperbelt Province, Zambia. *Tropical Medicine and International Health* 2002, 7(9):732–736.
59. MMWR, CDC. Epidemic Malaria Transmission–Armenia, 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Record* 1998; 47: 526-528.
60. MMWR, CDC. Epidemic Malaria–Tadjikistan, 1995. *Morbidity and Mortality Weekly Record* 1996; 45: 513-516.
61. WHO. WHO Expert Committee on Malaria. Twentieth Report. *WHO/Technical Report Series* 892. World Health Organization, Ginebra 2000.
62. Beales PF, Gilles HM. Rationale and technique of malaria control. En: *Essential Malariology*, 4th ed. Edited by David A. Warrell and Herbert M. Gilles. London, 2002.
63. WHO. The African Summit on Roll Back Malaria, Abuja, Nigeria, April 25, 2000 (Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa). WHO/CDS/RBM/2000.17. World Health Organization, Ginebra, 2000.
64. United Nations Development Programme (UNDP). Human Development Report 2003. Millennium Development Goals: A Compact Among Nations to End Human Poverty (Oxford University Press, New York, 2003). Disponible en: www.hdr.undp.org/reports/global/2003.
65. Greenwood BM. Between hope and a hard place. *Nature* 2004 Aug; 430: 926-7.
66. WHO. Antimalarial drug combination therapy. Report of a WHO Technical Consultation, April 2001. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/RBM/2001.35).
67. Ogutu BR, Smoak BL, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Mwathe F, Shanks GD. The efficacy of pyrimethaminesulfadoxine (Fansidar) in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 83–84.
68. Legros D, Dantoine F. Epidémie de paludisme du Burundi. Septembre 2000–Mai 2001. Raport Epicentre 395. París: 2000.
69. Walgate R. Malaria and mosquito genomes sequenced, but funding falls short. *Bulletin of the World Health Organization* 2002, 80: 918-919.
70. Snow RW. The invisible victims. *Nature* 2004 Aug; 430: 934-5.
71. Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Aponte J, Vidal J, Tanner M, Mshinda H, Alonso P. Intermittent treatment for malaria and anaemia control at time of routine vaccinations in Tanzanian infants: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 May 12;357(9267):1471-7.
72. Shulman CE, Dorman EK, Cutts F, Kawuondo K, Bulmer JN, Peshu N, Marsh K. Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999 Feb 20;353(9153):632-6.
73. Staalsoe T, Shulman CE, Dorman EK, Kawuondo K, Marsh K, Hviid L. Intermittent preventive sulfadoxine-pyrimethamine treatment of primigravidae reduces levels of plasma immunoglobulin G, which protects against pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect Immun* 2004 Sep;72(9):5027-30.
74. Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J, et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children: randomised controlled trial. *Lancet* Oct;364(9443):1411-20.

-
75. Coleman PG, Alphey L. Genetic control of vector populations: an imminent prospect. *Trop Med Int Health*. 2004 Apr;9(4):433-7.
 76. Snow RW, Gilles HM. The epidemiology of malaria. En: *Essential Malariology*, 4th ed. Edited by David A. Warrell and Herbert M. Gilles. London, 2002.
 77. Sinden RE, Gilles HM. The malaria parasites. En: *Essential Malariology*, 4th ed. Edited by David A. Warrell and Herbert M. Gilles. London, 2002.
 78. Gillies MT. Anopheline mosquitoes: vector behaviour and bionomics. En: Wernsdorfer WH & McGregor I (eds) *Malaria: Principles and Practice of Malariology*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988.
 79. Service MW, Townson H. The *Anopheles* vector. En: *Essential Malariology*, 4th ed. Edited by David A. Warrell and Herbert M. Gilles. London, 2002.
 80. MacDonald G. The epidemiology and control of malaria. Oxford University Press. London, 1957.
 81. Onori E, Grab B. Indicators for the forecasting of malaria epidemics. *Bulletin of the World Health Organization* 1980, 58: 91-98.
 82. Hay SI, et al. Annual *Plasmodium falciparum* entomological inoculation rates (EIR) across Africa: literature survey, internet access and review. *Trans R S Trop Med Higiene* 2000; 94: 113-127.
 83. Snow RW, et al. Relation between severe malaria morbidity in children and level of *Plasmodium falciparum* transmission intensity in Africa. *Lancet* 1997; 349: 1650-4.
 84. Brewster D, Kwiatkowski D, White NJ. Neurological sequelae of cerebral malaria in childhood. *Lancet* 1990; 336:1039-1043.
 85. Hendrickse RG, Hasan AH, Olumide LO, Akinkunmi A. Malaria in early childhood. An investigation of five hundred seriously ill children in whom a "clinical" diagnosis of malaria was made on admission to the Children's Hospital, Ibadan. *Ann Trop Med Parasitol* 1971; 65:1-20.
 86. Molineaux L, Muir DA, Spencer HC, Wernsdorfer WH. The epidemiology of malaria and its measurement. En: Wernsdorfer WH & McGregor I (eds) *Malaria: Principles and Practice of Malariology*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1988.
 87. Brès P. Medidas de salud pública en emergencias causadas por epidemias. OMS, Ginebra 1987.
 88. Nájera JA, Kouznetzov RL, Delacollette C. Malaria epidemics. Detection and control, forecasting and prevention. *WHO/MAL/98.1084*. World Health Organization, Ginebra 1998.
 89. Lindsay SW, Birley MH. Climate change and malaria transmission. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 1996, 90: 573-588.
 90. Gupta S, et al. Immunity to non-cerebral severe malaria is acquired after one or two infections. *Nat Med* 1999; 5: 340-343.
 91. Wilson DB, et al. A review of hyperendemic malaria. *Trop Dis Bull* 1950; 47: 677-698.
 92. Coleman PG, et al. Rebound mortality and the cost-effectiveness of malaria control: potential impact of increased mortality in the late childhood following the introduction of insecticide treated nets. *Trop Med Int Health* 1999; 4: 175-186.
 93. Thomson MC, Connor SJ. The development of malaria early warning systems for Africa. *Trends in Parasitology* 2001; 17: 438-445.

94. WHO. Malaria Epidemics: Forecasting, Prevention, Early Detection and Control. *From policy to practice*. Report of an Informal consultation, Leysin, Switzerland 8–10 December 2003. WHO/HTM/MAL/2004.1098. World Health Organization, Ginebra 2004.
95. Connor S. Map of epidemic risk areas in Africa. New York, International Research Institute for Climate Prediction, The Earth Institute at Columbia University, 2003. Disponible en: <http://edcsnw4.cr.usgs.gov/adds/>.
96. Hay SI, Myers MF, Burke DS, Vaughn DW, Endyi T, Anandai N, Shanksi GD, Snow RW, Rogers DJ. Etiology of interepidemic periods of mosquito-borne disease. *Proceedings of the National Academy of Science* 2000 Aug; 97: 9335–9339.
97. Worrall E, Rietveld A, Delacollette C. The burden of malaria epidemics and cost-effectiveness of interventions in epidemic situations in Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004; 71(Suppl 2): 136–140.
98. Pagnoni F, Delacollette C. Clinical, Behavioural and Socio-Economic Factors Related to Severe Malaria—A Multicentre Study in the African Region. Harare, Zimbabwe: World Health Organization Regional Office for Africa 2002.
99. WHO. Management of Severe Malaria. A Practical Handbook. World Health Organization. Geneva 2000.
100. Hammerich A, Campbell OMR, Chandramohan D. Unstable malaria transmission and maternal mortality-experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health* 2002, 7: 573–576.
101. Newman RD, Hailemariam A, Jimma D, Degifie A, Kebede D, Rietveld AEC, et al. Burden of malaria during pregnancy in areas of stable and unstable transmission in Ethiopia during a non-epidemic year. *J Infect Dis* 2003;187: 1765-1772.
102. Worrall E. An Economic Evaluation of Malaria Early Warning Systems in Africa: A Population Dynamic Modelling Approach. PhD Thesis, Liverpool 2001.
103. Jones COH, Williams HA. The social burden of malaria: what are we measuring? *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 156-161.
104. WHO. Climate and Health. En: www.who.int/peh/climate.htm.
105. WHO/WMO/UNEP. Climate change and human health: an assessment prepared by a Task Group on behalf of the World Health Organization, the World Meteorological Organization, and the United Nations Environment Programme. McMichael AJ, Haines A, Slooff R, and Kovats S, eds. Geneva 1996, WHO (WHO/EHG/96.7).
106. Lindsay SW, Martens WJM. Malaria in the African highlands: past, present and future. *Bulletin of the World Health Organization* 1998, 76: 33-45.
107. WHO. Climate change and human health: impact and adaptation. WHO/SDE/OEH/00.4. World Health Organization, Ginebra 2000.
108. Kovats RS, Haines A, Stanwell-Smith R, Martens P, Menne B, Bertollini R. Climate change and human health in Europe. *BMJ* 1999;318:1682-1685.
109. Crabb C. Blaming malaria rise on climate change is simplistic. *Bulletin of the World Health Organization* 2002, 80: 334-335.
110. Intergovernmental Panel on Climate Change, WMO, UNEP. Climate change 2001: Impacts, adaptation and vulnerability. McCarthy JJ, Canziani OF, Leary NA, Dokken DJ, White KS editors. Contribution of the Working Group II to the Third Assessment report. IPCC, Ginebra 2001.

-
111. Hay SI, Rogers DJ, Randolph SE, Stern DI, Cox J, Shanks GD, Snow RW. Hot topic or hot air? Climate change and malaria resurgence in East African highlands. *Trends Parasitol* 2002 Dec;18(12):530-4.
 112. Charlwood JD, Birley MH, Dagoro H, Paru R, Colmes PR. Assessing survival rates of *Anopheles farauti* (Diptera: Culicidae) from Papua New Guinea. *Journal of Animal Ecology* 1985; 54: 1003-1016.
 113. Wijesundera MS. Malaria outbreaks in new foci in Sri Lanka. *Parassitology Today* 1988; 4: 147-150.
 114. WHO. WHO recommended Surveillance Standards. Second edition. *WHO/CDS/CSR/ISR/99.2*. World Health Organization, Ginebra 1999.
 115. Clarke KC, McLafferty SL, Tempalski BJ. On epidemiology and geographic information systems: a review and discussion of future directions. *Emerg Infect Dis* 1996, 2:85-92.
 116. Vine M. Geographic information systems: their use in environmental epidemiological research. *J Environ Health* 1998, 61:7-10.
 117. Tanser FC, le Sueur D. The application of geographical information systems to important public health problems in Africa. *International Journal of Health Geographics* 2002, 1: 4.
 118. Thomson MC, Connor SJ. Environmental information systems for the control of arthropod vectors of disease. *Medical and Veterinary Entomology* 2000; 14: 227-244.
 119. World Bank. Overview of the World Bank's work in sub-Saharan Africa. Washington D.C.: World Bank 2000.
 120. Tanser FC, Wilkinson D. Spatial implications of the tuberculosis DOTS strategy in rural South Africa: a novel application of geographical information system and global positioning system technologies. *Trop Med Int Health* 1999, 4:634-8.
 121. Wilkinson D, Tanser FC. GIS/GPS to document increased access to community-based treatment for tuberculosis in Africa. *Lancet* 1999, 354:394-5.
 122. Amat-Roze JM. Geographic inequalities in HIV infection and AIDS in sub-Saharan Africa. *Soc Sci Med* 1993, 36:1247-56.
 123. Killewo J, Dahlgren L, Sandstrom A. Socio-geographical patterns of HIV-1 transmission in Kagera Region, Tanzania. *Soc Sci Med* 1994, 38:129-34.
 124. Tanser FC, Le Sueur D, Solarsh G, Wilkinson D. HIV heterogeneity and proximity of homestead to roads in rural South Africa: an exploration using a geographical information system. *Trop Med Int Health* 2000, 5:40-46.
 125. Thomson MC, Connor SJ, D'Alessandro U, Rowlingson B, Diggle P, Cresswell M, Greenwood B. Predicting malaria infection in Gambian children from satellite data and bed net use surveys: the importance of spatial correlation in the interpretation of results. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1999; 61: 2-8.
 126. Snow RW, Gouws E, Omumbo J, Rapuoda B, Craig MH, Tanser FC, le Sueur D, Ouma J. Models to predict the intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: applications to the burden of disease in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 Nov-Dec;92(6):601-6.
 127. Yang G, Zhou X, Malone JB, McCarroll JC, Wang T, Liu J, Gao Q, Zhang X, Hong Q, Sun L. GIS prediction model of malaria transmission in Jiangsu province. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2002 Mar;36(2):103-5.

128. Craig MH, Snow RW, le Sueur D. A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-saharan Africa. *Parasitology Today* 1999, 15: 105-111.
129. WHO. Malaria Early Warning Systems. Concepts, Indicators and Partners. A framework for field Research in Africa. *WHO/CDS/RBM/2001.32*. World Health Organization, Ginebra 2001.
130. Garay Amores JE. Estudio descriptivo de la epidemia de malaria en el noroeste de Tanzania, Enero-Junio 1998. Tesina Master de Salud Pública. Centro Universitario de Salud pública, Madrid 1998.
131. Africa Data Dissemination Service: Dekadal Normalized Difference Vegetation Index. En: <http://earlywarning.usgs.gov/adds/>.
132. Thomson MC, Connor SJ, Milligan PJW, Flasse S. Mapping malaria risk in Africa—What can satellite contribute? *Parasitology Today*. 1997;8:313–18.
133. Hay SI, Snow RW, Rogers DJ. Predicting malaria seasons in Kenya using multitemporal meteorological satellite sensor data. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1998, 92: 12-20.
134. Cullen JR, Chitprarop U, Doberstyn EB, Sombatwattanangkul K. An epidemiological early warning system for malaria control in northern Thailand. *Bulletin of the World Health Organization* 1984, 62 (1): 107-114.
135. Albonico M, De Giorgi F, Razanakolona J, Raveloson A, Sabatinelli G, Pietra V, Mediano D. Control of epidemic malaria on the highlands of Madagascar. *Parassitologia* 1999; 41: 373-6.
136. Moore PS, Plitakis BD, Oxtoby MJ, Yada A, Zoubga A Reingold AL, Broome CV. Detection of meningitis epidemics in Africa: a population based analysis. *International Journal of Epidemiology* 1992, 21:155-162.
137. Chabalier F, Hassane A, Chippaux JP. Evaluation of surveillance thresholds for prediction of meningitis epidemics using ongoing surveillance data at the district level in Niger. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2000, 94:233-252.
138. Diggle P. Time series: A bioestatistical introduction. Clarendon Press: Oxford 1990.
139. Aguirre-Jaime A. Introducción al tratamiento de series temporales. Aplicación a las ciencias de la salud. Ed. Díaz de Santos, Madrid, 1994.
140. Allard R. Use of time-series analysis in infectious disease surveillance. *Bulletin of the World Health Organization* 1998, 76: 327-333.
141. Lindblade KA, Walker ED, Onapa AW, Katungu J, Wilson ML. Highland malaria in Uganda: prospective analysis of an epidemic associated with El Niño. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1999, 93: 480-487.
142. Thomson MC, Palmer T, Morse AP, Cresswell M, Connor SJ. Forecasting disease risk with seasonal climate predictions. *The Lancet* 2000; 355: 1559-1560.
143. Brown V, Isaac MA, Rossi M, Barboza P, Paugam A. Epidemic of malaria in north-eastern Kenya. *The Lancet* 1998, 352: 1356-1357.
144. Blench R. Seasonal climatic forecasting: who can use it and how should it be disseminated? *Nat Resource Perspect* 1999;47:1-4.
145. Thomson MC, Mason SJ, Phindela T, Connor SJ. Use of rainfall and sea surface temperature monitoring for malaria early warning in Botswana. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(1):214–221.

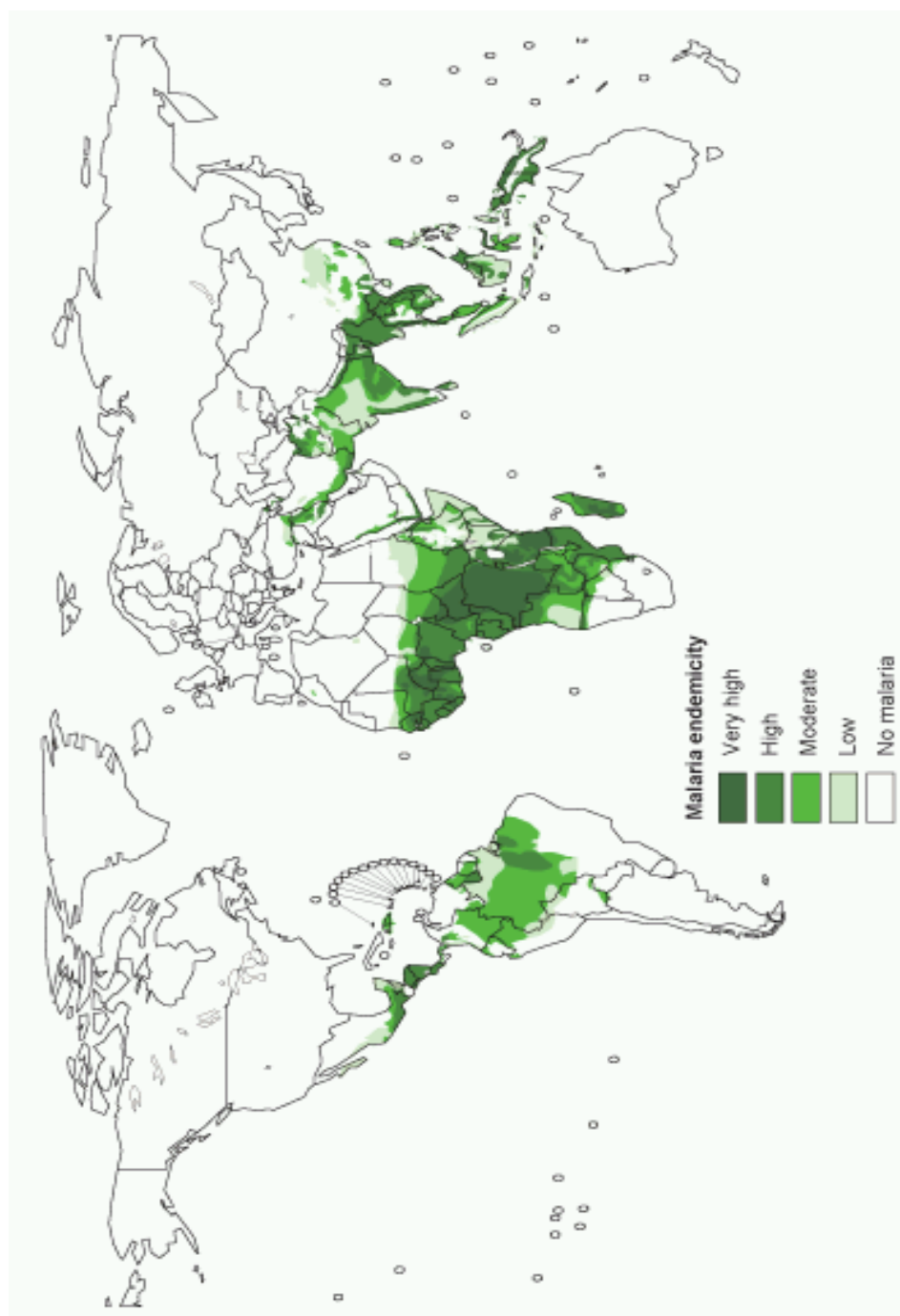
146. Southern Africa Development Cooperation's Drought Monitoring Centre (SADC-DMC). En: <http://www.weather.utande.co.zw>
147. World Meteorological Organization. En: <http://www.wmo.int>
148. WHO. The World Health Report 2006. Working together for health. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2006>.
149. Digital Elevation Model-USGS. En: <http://edc.usgs.gov/products/elevation/gtopo30.html>
150. Martín A, Luna J de D. Bioestadística para las Ciencias de la Salud. 4ª Edición revisada. Ediciones Norma. Madrid 1999.
151. Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Rep.* 1963;78:494-506.
152. Schellenberg JRMA, Smith T, et al. What is clinical malaria? Finding case definitions for field research in highly endemic areas. *Parasitology Today* 1994; 10:439-42.
153. Julvez J, Develoux M, Mounkalia A, Mouchet J. Diversité du paludisme en zone Sahelo-Saharienne; Une revue a propos de la situation au Niger, Afrique de l'Ouest. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale.* 1992; 72:163-177.
154. Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Tropical Medicine and International Health* 2002 Jan; 7: 45-52.
155. Guthmann JP, Bonnet M, Ahoua L, Dantoine F, Balkan S, van Herp M, et al. Death rates from malaria epidemics, Burundi and Ethiopia. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:140-143.
156. Craig MH, Kleinschmidt I, Nawn JB, Le Sueur D, Sharp BL. Exploring 30 years of malaria data in KwaZulu-Natal, South Africa: Part I. The impact of climatic factors. *Trop Med Int Health* 2004, 9:1247-1257.
157. Zhou G, Minakawa N, Githeko AK, Yan G. Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:2375-2380.
158. Abeku TA, De Vlas SJ, Borsboom GJ, Tadege A, Gebreyesus Y, Gebreyohannes H, Alamirew D, Seifu A, Nagelkerke NJ, Habbema JD. Effects of meteorological factors on epidemic malaria in Ethiopia: a statistical modelling approach based on theoretical reasoning. *Parasitology.* 2004;128:585-93.
159. Garay Amores JE. Epidemiological survey and situation analysis: malaria epidemic, Nshamba division, Muleba district (Tanzania). Technical Report. Médicos Sin Fronteras España, Barcelona 1998.
160. Loevinsohn ME. Climatic warming and increased malaria incidence in Rwanda. *The Lancet* 1994; 343: 714-718.
161. Hoshen MB, Morse AP. A weather-driven model of malaria transmission. *Mal J.* 2004;3:32.
162. Githeko AK, Ndegwa W. Predicting malaria epidemics in the Kenyan highlands using climate data: a tool for decision makers. *Global Change & Human Health* 2001, 2: 54-63.
163. Teklehaimanot HD, Schwartz J, Teklehaimanot A, Lipsitch M. Alert Threshold Algorithms and Malaria Epidemic Detection. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1220-26.
164. Centers for Disease Control. Comprehensive plan for epidemic surveillance. Atlanta: Centers for Disease Control; 1986.

165. Hay SI, Simba M, Busolo M, Noor AM, Guyatt HL, Ochola SA, et al. Defining and detecting malaria epidemics in the highlands of western Kenya. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:555–62.
166. Hay SI, Were EC, Renshaw M, Noor AM, Ochola SA, Olusanmi I, et al. Forecasting, warning, and detection of malaria epidemics: a case study. *Lancet.* 2003;361:1705–06.
167. Checchi F, Cox J, Balkan S, Tamrat A, Priotto G, Alberti KP, et al. Malaria epidemics and interventions, Kenya, Burundi, southern Sudan, and Ethiopia, 1999–2004. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1477–85.

ANEXOS

ANEXO 1

Distribución Mundial del Riesgo de Transmisión de Malaria, 2003 (Fuente OMS).



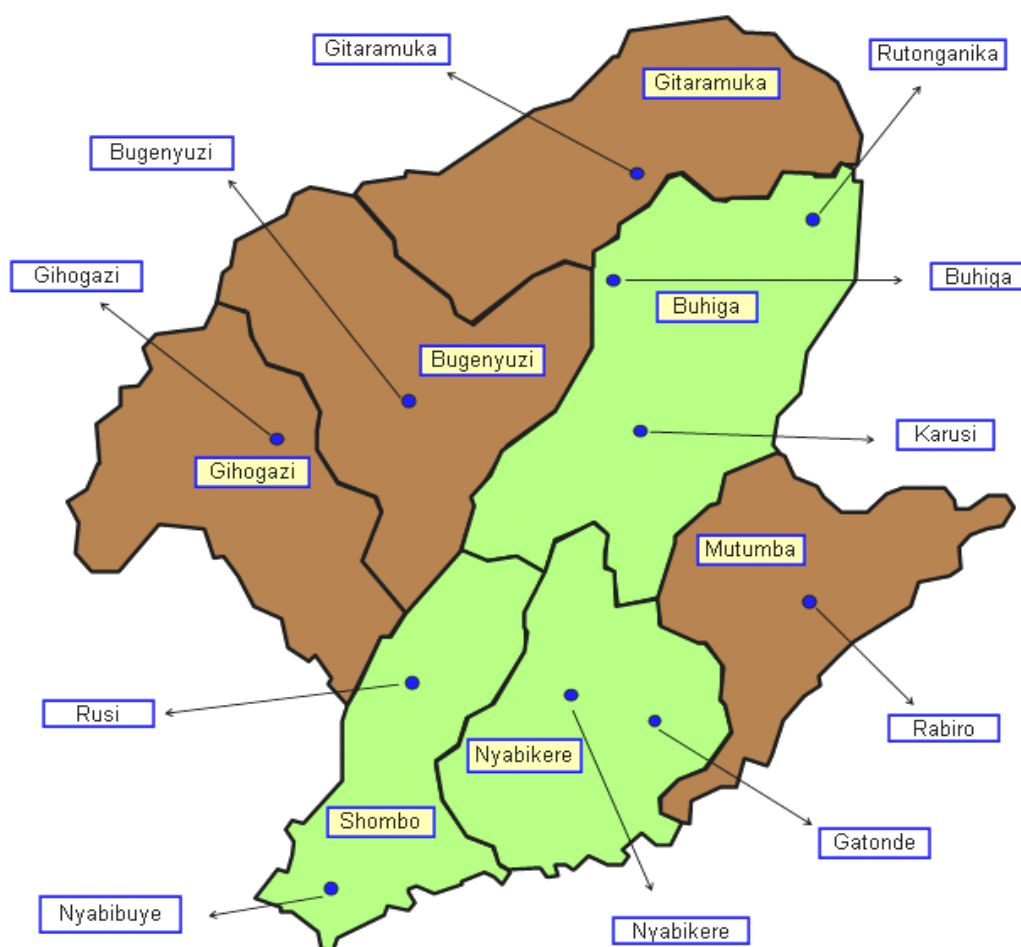
ANEXO 2

Mapa de Burundi. Provincias. Fuente: UN Office for Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA), 2004.



ANEXO 3

Esquema de la provincia de Karuzi. Comunas y estructuras sanitarias. En verde, las comunas del valle; en marrón, las comunas de la meseta.



ANEXO 4

Población de la Provincia de Karuzi. Fuente: encuesta de población, Médicos Sin Fronteras–Bélgica, Septiembre 2000.

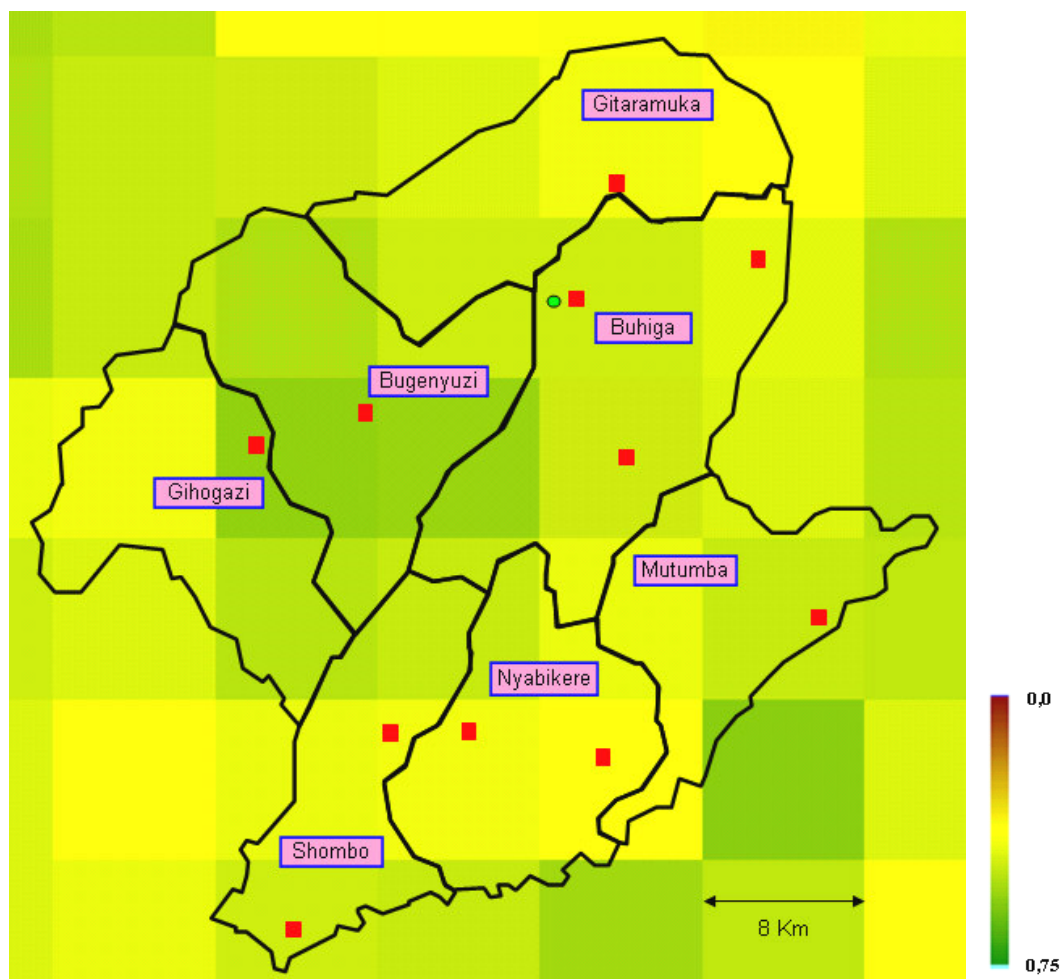
<i>Comuna</i>	<i>Centro de Salud</i>	<i>Pobl <5 (19,5%)</i>	<i>Pobl ≥5 (80,5%)</i>	<i>Población Total</i>
Gitaramuka	<i>Gitaramuka</i>	10.098	41.685	51.783
Gihogazi	<i>Gihogazi</i>	8.963	37.000	45.963
Mutumba	<i>Rabiro</i>	5.515	22.768	28.283
Buyenyuzi	<i>Buyenyuzi</i>	10.919	45.077	55.996
MESETA		35.495	146.530	182.025
Nyabikere	<i>Nyabikere</i>	7.283	30.067	37.350
	<i>Gatonde</i>			
Shombo	<i>Nyabibuye</i>	7.547	31.156	38.703
	<i>Rusi</i>			
Buhiga	<i>Buhiga</i>	8.577	35.407	43.984
	<i>Karusi</i>			
	<i>Rutonganika</i>			
VALLE		23.407	96.630	120.037
TOTAL		58.902	243.160	302.062

Tasa Anual de Crecimiento de Población, Burundi. Fuente: United Nations Population Division. En: <http://esa.un.org/unpp> (consultado el 16 Octubre 2006).

<i>Año</i>	<i>Tasa Anual Crecimiento Población (%)</i>	<i>Estimación Población Provincia Karuzi</i>
1997	0,89	294.067
1998	0,89	296.708
1999	0,89	299.373
2000	3	302.062
2001	3	311.124
2002	3	320.458
2003	3	330.071

ANEXO 5

Imagen de satélite de la variable NDVI de la provincia de Karuzi, procesada con el programa WinDisp® 4.0. Resolución: 8Km/píxel. De los píxeles que se encuentran dentro del polígono que determina la provincia se extrae el dato numérico correspondiente a la variable NDVI.

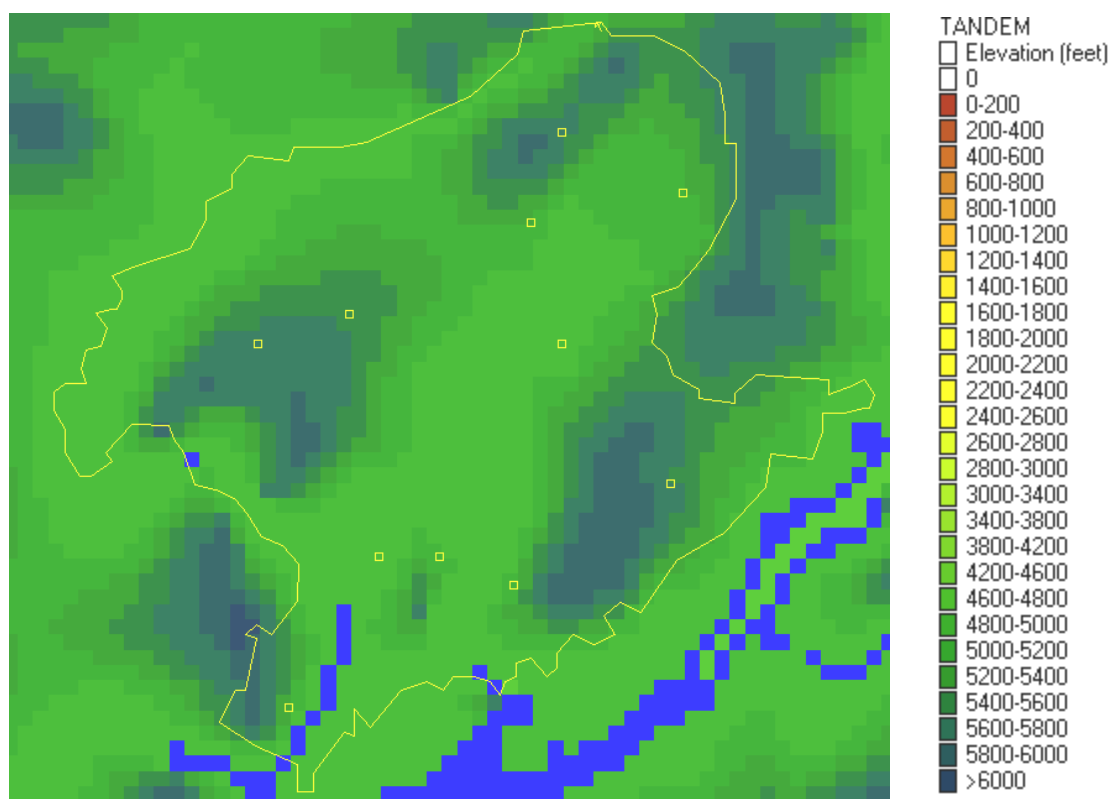


Cuadros rojos ■ : localidades con Centro de Salud

Punto verde ● : ubicación del Hospital Provincial de Buhiga.

ANEXO 6

Modelo de Elevación Digital (Digital Elevation Model–DEM) para la provincia de Karuzi.¹⁴⁹ Procesado con WinDisp 4.0. Resolución: 1.000m/píxel.

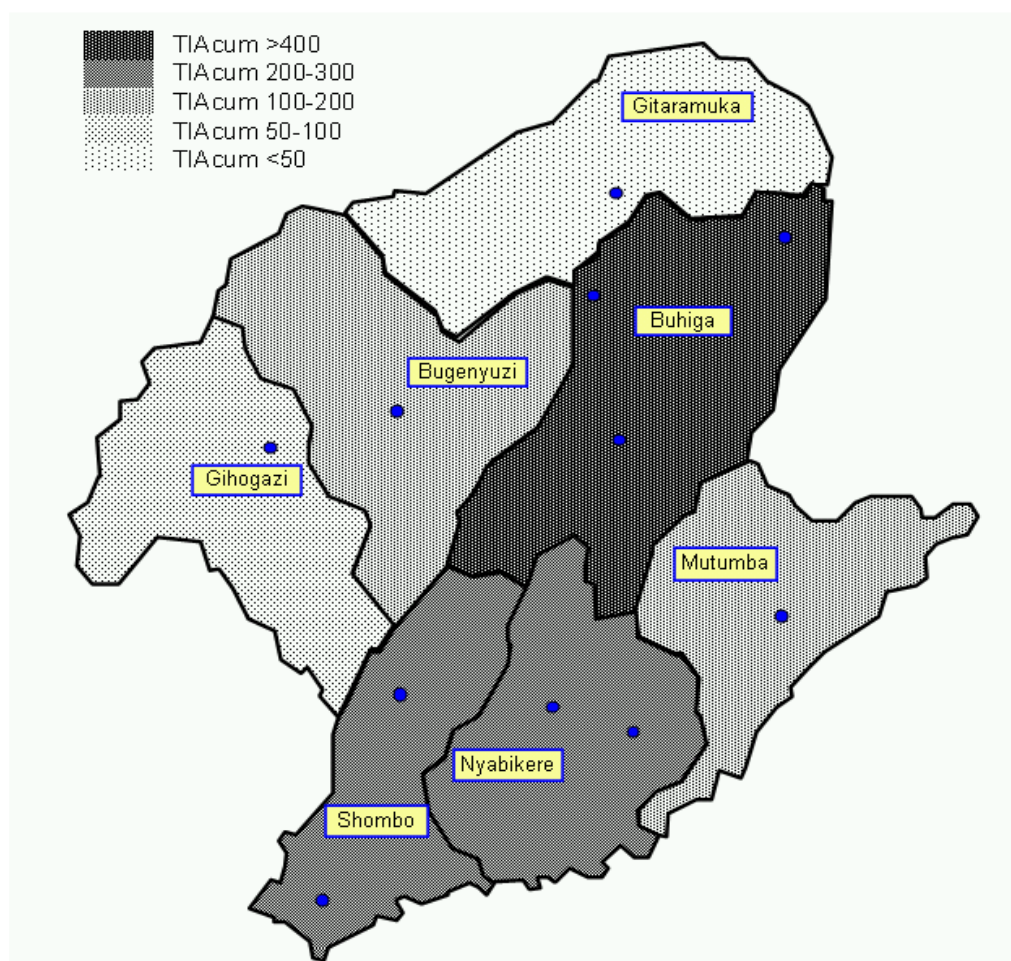


Altitud y Vectores de Posición de la Provincia de Karuzi.

<i>Comuna</i>	<i>Localidad</i>	<i>Longitud</i>	<i>Latitud</i>	<i>Altitud (pies)</i>	<i>Altitud (m)</i>
MESETA					
Gitaramuka	<i>Gitaramuka</i>	30° 09′	- 2° 59′	5.900	1.793
Gihogazi	<i>Gihogazi</i>	29° 59′	- 3° 06′	5.800	1.763
Mutumba	<i>Rabiro</i>	30° 15′	- 3° 10′	5.800	1.763
Buyenyuzi	<i>Buyenyuzi</i>	30° 02′	- 3° 05′	5.700	1.732
VALLE					
Nyabikere	<i>Nyabikere</i>	30° 05′	- 3° 13′	5.300	1.611
	<i>Gatonde</i>	30° 11′	- 3° 14′	5.400	1.641
Shombo	<i>Nyabibuye</i>	30° 00′	- 3° 18′	5.500	1.672
	<i>Rusi</i>	30° 03′	- 3° 13′	5.000	1.520
Buhiga	<i>Buhiga</i>	30° 08′	- 3° 02′	5.400	1.641
	<i>Karuzi</i>	30° 09′	- 3° 06′	5.000	1.520
	<i>Rutonganika</i>	30° 13′	- 3° 01′	5.300	1.611

ANEXO 7

Representación geográfica de las Tasas de Incidencia de Malaria por comunas.
Provincia de Karuzi. Periodo Noviembre de 2000–Mayo de 2001.



TIAcum: Tasa de Incidencia Acumulada de Malaria para el periodo de siete meses.

ANEXO 8

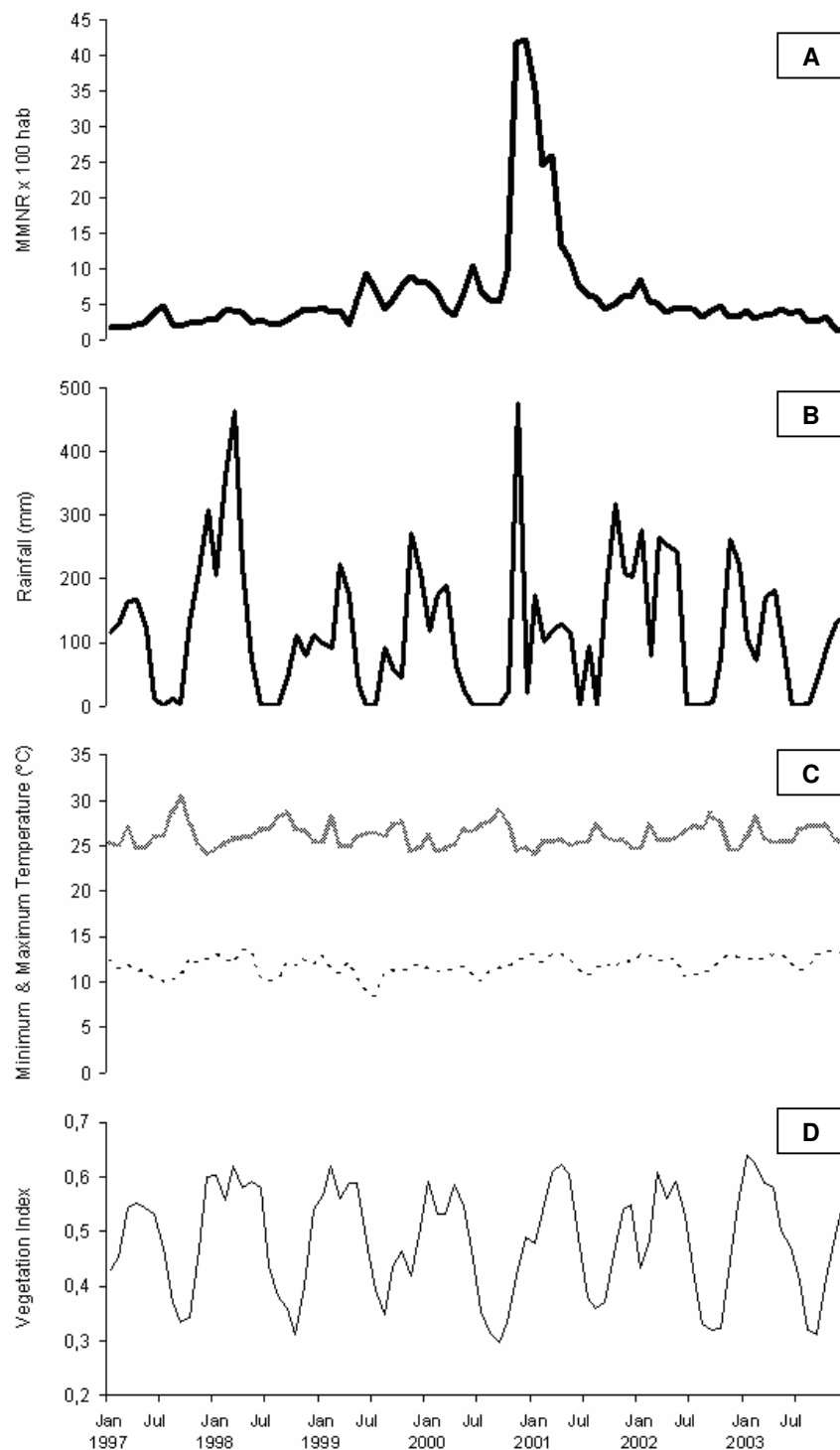
Tabla de distribución de la variable TIMM desde el punto de vista geográfico, temporal y poblacional. Provincia de Karuzi, periodo Octubre 2000–Abril 2001.

	Oct	Nov	Dic	Ene 2001	Feb	Mar	Abr	TIAcum 7 meses
COMUNAS	TIMM por 100 habitantes <5a							<5a
Gitaramuka	0,6	2,5	3,6	5,9	1,2	1,1	0,5	15,5
Gihogazi	4	10,2	7,6	7,6	3,7	3,9	2,4	39,4
Mutumba	4,3	11,5	15,3	4,5	10,4	12,1	7	65,3
Buyenyuzi	5,6	23,8	32,9	39	8,1	25,7	5,8	140,9
MESETA	3,6	12,4	15,5	16,3	5,4	11,1	3,6	67,9
Nyabikere	10,8	33,6	33,3	21,9	14,1	14	8,6	136,3
Shombo	5,6	14,1	24,4	17,7	16,6	13,5	6,8	98,8
Buhiga	15,2	31	27,1	40	25,2	21,9	13,3	173,7
VALLE	10,7	26,4	28,2	27,2	19	16,8	9,7	137,9
Toda Prov <5a	6,4	18	20,5	20,6	10,8	13,4	6	95,7
	TIMM por 100 habitantes ≥5a							≥5a
Gitaramuka	0,9	7,1	17,8	7,1	2,2	4	1,7	40,7
Gihogazi	7,5	22,1	18,1	15,2	15,8	15,9	8,5	103
Mutumba	5,1	24,6	32,2	29,9	31,4	35,2	19	177,4
Buyenyuzi	9,9	55,1	38,4	34,8	15,3	28,2	9,9	191,6
MESETA	6	28,4	26,4	21,2	14,2	19,3	8,6	124,1
Nyabikere	13,7	52,7	54,4	42,3	27,8	31,9	22	244,7
Shombo	14,8	47,4	65	52,8	37,4	31,4	20,6	269,2
Buhiga	20,9	121,5	113,1	97	75,3	64,6	33,8	526,1
VALLE	16,7	76,2	79,3	65,7	48,3	43,7	25,8	355,7
Toda Prov >5a	10,2	47,4	47,4	38,9	27,7	29	15,5	216,1
	TIMM por 100 habitantes. Toda Población							Toda Pobl
Gitaramuka	0,8	6,2	15	6,9	2	3,4	1,4	35,8
Gihogazi	6,8	19,8	16,1	13,7	13,5	13,5	7,3	90,6
Mutumba	4,9	22	28,9	25	27,3	30,7	16,7	155,5
Buyenyuzi	9,1	49	37,3	35,6	13,9	27,7	9,1	181,7
MESETA	5,5	25,3	24,3	20,2	12,5	17,7	7,6	113,1
Nyabikere	13,1	48,9	50,2	38,3	25,1	28,4	19,3	223,6
Shombo	13	40,9	57,1	46	33,3	27,9	17,9	236
Buhiga	19,8	103,9	96,3	85,9	65,5	56,3	29,8	457,4
VALLE	15,5	66,5	69,3	58,2	42,6	38,4	22,7	313,2
TODA PROV Toda Pobl	9,5	41,6	42,2	35,3	24,4	25,9	13,6	192,6

TIAcum: Tasa de Incidencia Acumulada de Malaria para el periodo de siete meses.

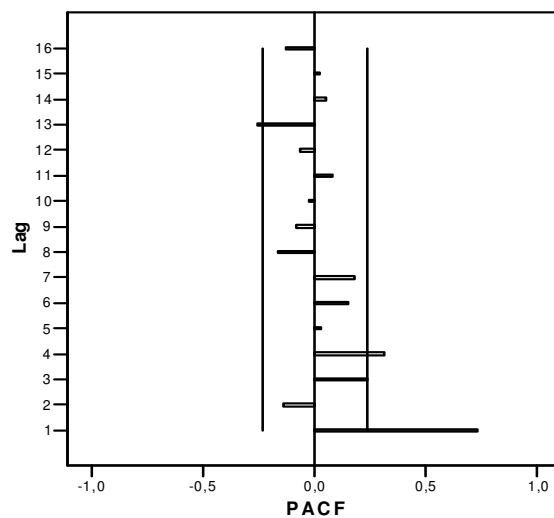
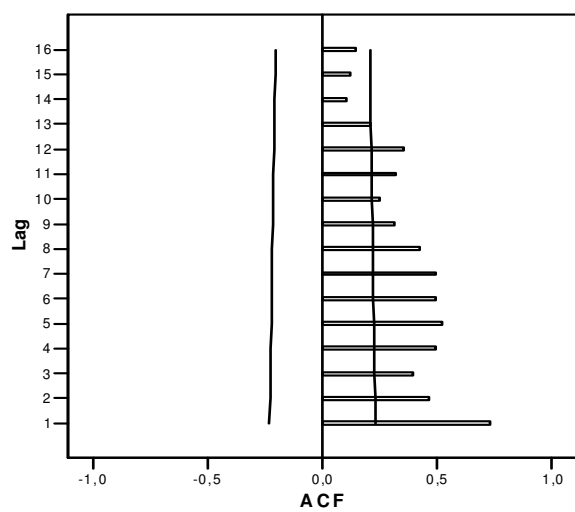
ANEXO 9

Tasa de Incidencia de Malaria Mensual (TIMM) por 100 habitantes de Karuzi, Burundi desde Enero de 1997 a Diciembre de 2003 (A); precipitación acumulada mensual en mm (B); temperatura máxima y mínima promedio mensual en °C (C); y NDVI (D).



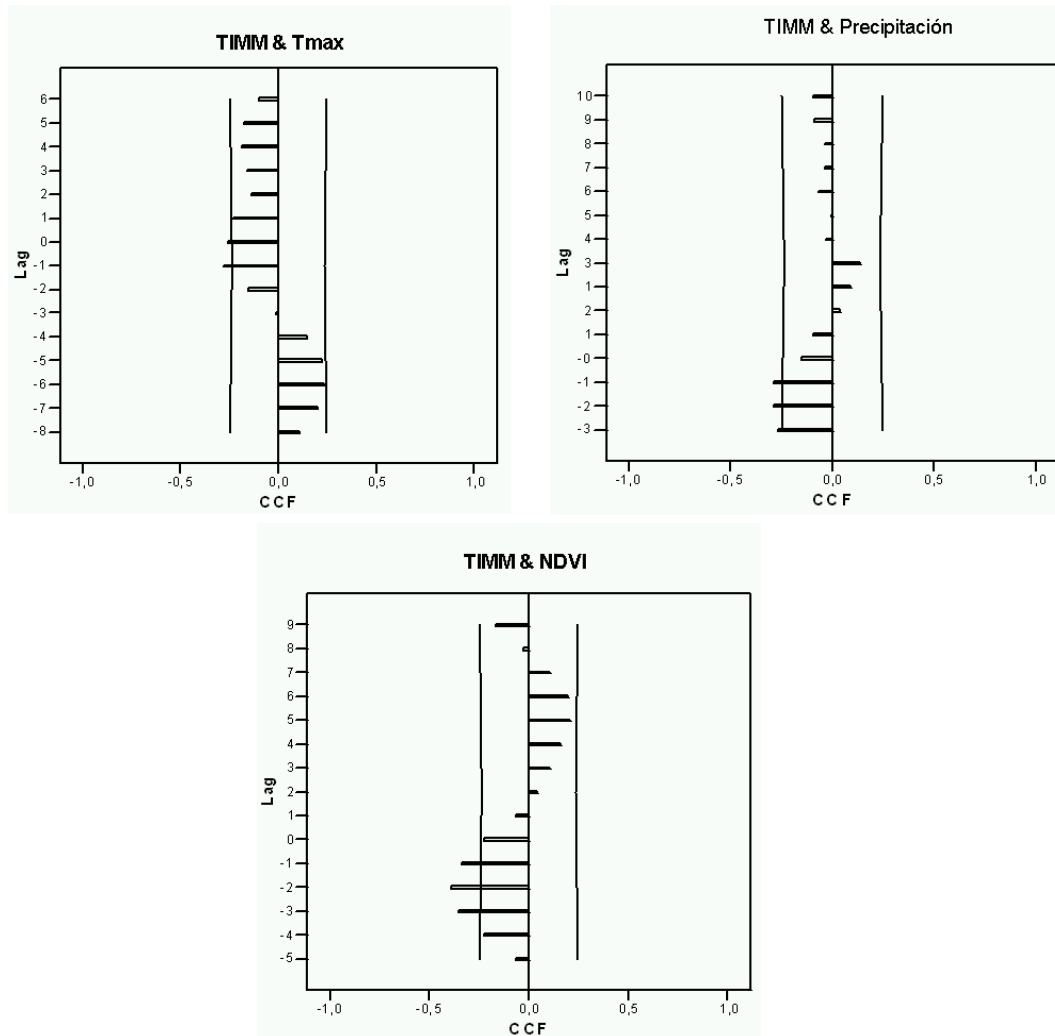
ANEXO 10

Correlogramas para la variable Tasa de Incidencia de Malaria Mensual (TIMM).
Correlograma simple (ACF) y correlograma parcial (PACF).



ANEXO 11

Diagramas de correlación cruzada (CCF) entre la variable Tasa de Incidencia de Malaria Mensual (TIMM) y las variables temperatura máxima, precipitación y NDVI.



Valores de los componentes del modelo obtenidos mediante regresión lineal:

<i>Términos del modelo</i>	<i>Coefficiente de Regresión</i>	<i>Error Estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Nivel de significación (p)</i>
I_{t-1}	0,8	0,01	0,68–0,95	0,0001
$Sen(0,52P_{t-1} \times T_{t-1} \times V_{t-1})$	0,99	0,19	0,97–1,00	0,0001

I_{t-1} : Tasa de Incidencia de Malaria Mensual, 1997–2003, con retardo de un mes

$P_{t-1}, T_{t-1}, V_{t-1}$: Precipitación, Temperatura máxima y NDVI, 1997–2003, respectivamente, con retardo de un mes.

ANEXO 12

Valores esperados por el modelo de predicción y observados, de la Tasa de Incidencia de Malaria Mensual (TIMM) por 100 habitantes de Karuzi. Periodo 1997-2003.

Mes	Esperado	Observado	Mes	Esperado	Observado
Enero 1997	---	1,7	Jul	9,3	6,8
Feb	1,4	1,6	Ago	6,5	5,6
Mar	3,2	1,7	Sept	5,5	5,4
Abr	1,7	2,2	Oct	4,3	9,5
May	1,9	2,3	Nov	7,7	41,6
Jun	3,3	3,8	Dic	34,5	42,2
Jul	3,6	4,9	Enero 2001	34,4	35,3
Ago	4,9	2,1	Feb	29,4	24,4
Sept	1,7	1,9	Mar	21,4	25,9
Oct	3,5	2,3	Abr	22,4	13,2
Nov	1,9	2,4	May	12,2	11,4
Dic	3,8	2,8	Jun	9,8	7,7
Enero 1998	2,6	2,7	Jul	7,2	6,2
Feb	2,2	4,1	Ago	6,6	6
Mar	5	4,1	Sept	5,5	4,3
Abr	3,5	4	Oct	5,2	5
May	4,2	2,3	Nov	5,9	5,9
Jun	1,8	2,7	Dic	4,8	6
Jul	3,3	2,4	Enero 2002	6,2	8,4
Ago	2,9	2,1	Feb	7,3	5,4
Sept	2,7	2,8	Mar	5,8	5,2
Oct	3,9	3,4	Abr	5,8	3,8
Nov	3	4,3	May	3,3	4,4
Dic	4,3	4,2	Jun	5,5	4,3
Enero 1999	5,3	4,5	Jul	4,5	4,3
Feb	4,1	3,8	Ago	4,5	3,1
Mar	5	4,1	Sept	3,5	4,1
Abr	3,6	2,2	Oct	4,1	4,7
May	2,9	5,6	Nov	5,5	3,2
Jun	5,5	9,4	Dic	4,4	3,2
Jul	8,5	6,9	Enero 2003	2,7	4
Ago	6,5	4,4	Feb	3,3	3
Sept	5,5	5,7	Mar	4,3	3,4
Oct	5,5	7,6	Abr	3,9	3,6
Nov	8	8,9	May	4	4,3
Dic	7,9	8,1	Jun	4,7	3,7
Enero 2000	8,2	7,9	Jul	4	4,1
Feb	7,8	6,5	Ago	3,3	2,4
Mar	7,2	4,2	Sept	3,7	2,6
Abr	4	3,5	Oct	2,7	3,1
May	3,4	6,5	Nov	4,2	1,5
Jun	5,2	10,4	Dic	1,3	1,1

ANEXO 13

Valores endémicos pronosticados para la Tasa de Incidencia de Malaria Mensual por 100 habitantes de la población de Karuzi con el límite superior de su umbral según el canal de pronóstico, y correspondientes valores observados. Periodo 1997–2002.

Mes	Esp	Lím Sup canal*	Obs	Mes	Esp	Lím Sup canal*	Obs
Enero 1997	---	---	1,7	Enero 2000	6,6	7,5	7,9
Feb	1,3	2,3	1,6	Feb	6,8	7,8	6,5
Mar	3	4	1,7	Mar	7,4	8,4	4,2
Abr	2,7	3,7	2,2	Abr	6,5	7,5	3,5
May	2,3	3,3	2,3	May	5,8	6,8	6,5
Jun	3,3	4,3	3,8	Jun	4,7	5,7	10,4
Jul	3,2	4,2	4,9	Jul	4,8	5,8	6,8
Ago	3,6	4,6	2,1	Ago	4,8	5,8	5,6
Sept	2,9	3,9	1,9	Sept	4,8	5,8	5,4
Oct	4,2	5,2	2,3	Oct	3,9	4,8	9,5
Nov	3,4	4,4	2,4	Nov	3,2	4,2	41,6
Dic	4,6	5,6	2,8	Dic	3,8	4,7	42,2
Enero 1998	4	5	2,7	Enero 2001	3,6	4,6	35,3
Feb	3,2	4,2	4,1	Feb	4	5	24,4
Mar	4,3	5,3	4,1	Mar	5,1	6	25,9
Abr	3,7	4,7	4	Abr	5,7	6,6	13,2
May	4	5	2,3	May	6,1	7,1	11,4
Jun	3,2	4,2	2,7	Jun	5,6	6,6	7,7
Jul	3,7	4,7	2,4	Jul	5,5	6,5	6,2
Ago	4	5	2,1	Ago	6,1	7,1	6
Sept	4,2	5,1	2,8	Sept	5,6	6,6	4,3
Oct	5	5,9	3,4	Oct	6,2	7,1	5
Nov	4,2	5,2	4,3	Nov	6,8	7,8	5,9
Dic	4,3	5,3	4,2	Dic	5,5	6,5	6
Enero 1999	5,4	6,4	4,5	Enero 2002	5,7	6,7	8,4
Feb	4,8	5,8	3,8	Feb	5,1	6,1	5,4
Mar	5,8	6,7	4,1	Mar	5,5	6,5	5,2
Abr	4,9	5,9	2,2	Abr	6,1	7	3,8
May	5,1	6,1	5,6	May	5,1	6	4,4
Jun	5,1	6,1	9,4	Jun	6	7	4,3
Jul	5,1	6,1	6,9	Jul	5,8	6,8	4,3
Ago	5,1	6	4,4	Ago	5,6	6,6	3,1
Sept	6	7	5,7	Sept	5,5	6,5	4,1
Oct	5,8	6,8	7,6	Oct	5,3	6,3	4,7
Nov	6,6	7,6	8,9	Nov	5,9	6,9	3,2
Dic	6,1	7,1	8,1	Dic	6,6	7,6	3,2

* Límite Superior del canal de incidencia no epidémica pronosticado (confiabilidad 95%)
Con fondo amarillo: valores que superan el límite superior del canal de incidencia creado

**APÉNDICE:
ARTÍCULO
PUBLICADO**

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Copyedited and fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

Forecasting malaria incidence based on monthly case reports and environmental factors in Karuzi, Burundi, 1997-2003

Malaria Journal 2007, **6**:129 doi:10.1186/1475-2875-6-129

Alberto Gomez-Elipse (agomez.elipse@gmail.com)
Angel Otero (angel.otero@uam.es)
Michel van Herp (michel.van.herp@brussels.msf.org)
Armando Aguirre-Jaime (aaguirre@canarias.org)

ISSN 1475-2875

Article type Research

Submission date 19 April 2007

Acceptance date 24 September 2007

Publication date 24 September 2007

Article URL <http://www.malariajournal.com/content/6/1/129>

This peer-reviewed article was published immediately upon acceptance. It can be downloaded, printed and distributed freely for any purposes (see copyright notice below).

Articles in *Malaria Journal* are listed in PubMed and archived at PubMed Central.

For information about publishing your research in *Malaria Journal* or any BioMed Central journal, go to

<http://www.malariajournal.com/info/instructions/>

For information about other BioMed Central publications go to

<http://www.biomedcentral.com/>

Forecasting malaria incidence based on monthly case reports and environmental factors in Karuzi, Burundi, 1997–2003

Alberto Gomez-Elipe^{1§}, Angel Otero¹, Michel van Herp², Armando Aguirre-Jaime³

¹Public Health Department, Universidad Autónoma de Madrid, C/ Arzobispo Morcillo 2, 28029 Madrid, Spain

²Department of Epidemiology, Médecins Sans Frontières, 94 rue Dupré, 1090 Brussels, Belgium.

³Research Support Service, NS Candelaria University Hospital, Ctra. Gral. del Rosario s/n, 38010 Santa Cruz de Tenerife, Spain

[§]Corresponding author

Email addresses:

AGE: agomez.elipe@gmail.com

AO: angel.otero@uam.es

MVH: michel.van.herp@brussels.msf.org

AAJ: aaguirre@canarias.org

Abstract

Background

The objective of this work was to develop a model to predict malaria incidence in an area of unstable transmission by studying the association between environmental variables and disease dynamics.

Methods

The study was carried out in Karuzi, a province in the Burundi highlands, using time series of monthly notifications of malaria cases from local health facilities, data from rain and temperature records, and the normalized difference vegetation index (NDVI). Using autoregressive integrated moving average (ARIMA) methodology, a model showing the relation between monthly notifications of malaria cases and the environmental variables was developed.

Results

The best forecasting model ($R^2_{adj}=82\%$, $p<0.0001$ and 93% forecasting accuracy in the range ± 4 cases per 100 inhabitants) included the NDVI, mean maximum temperature, rainfall and number of malaria cases in the preceding month.

Conclusions

This model is a simple and useful tool for producing reasonably reliable forecasts of the malaria incidence rate in the study area.

Background

Each year malaria affects over 100 million persons worldwide, with an annual cost in human life exceeding one million deaths, mainly children under five years of age in sub-Saharan Africa [1]. The number of disability-adjusted life years due to malaria, a measure of disease burden, was estimated at 46,486,000 for 2002, 87.8% of which was in sub-Saharan Africa [2]. Because of its strong epidemic potential, malaria continues to be an important public health problem in communities in semi-arid areas and in the highlands of Africa. These populations are exposed to factors that strongly influence the origin and magnitude of malaria epidemics, such as weakened immunity of the population associated with famine and massive displacements, failures of control measures and epidemiologic disease surveillance, and unstable environmental factors such as rainfall, temperature and vegetation [3]. There exist settings where malaria behaves as endemic malaria and other ones where it does as epidemic malaria. The attack rate and the case fatality rate of the malaria epidemics are also related with the level of partial immunity to malaria due to the previous exposition of the population to this infection that in the case of epidemic-prone settings, as the African highlands, is very low or even null. The collapse of health services during epidemics has been estimated to increase case fatality rate for severe malaria up to 25-50% [4]. It has been estimated that the population living in malaria epidemic-prone areas in Africa, nearly 125 million persons, suffers some 12.4 million malaria episodes per year attributable to epidemics, or about 4% of the annual number of malaria cases occurring worldwide [5].

Due to the severe health impact of malaria epidemics there is a growing need for methods that will allow forecasting, early warning and timely case detection in areas of unstable transmission, such as the African highlands, so that more effective control measures can be implemented [5-7]. Studies of malaria epidemics in these areas have shown their association with excess rainfall, temperature and vegetation density measured by the normalized difference vegetation index (NDVI). This is seen in the direct correlation between an abundance of *Anopheles* mosquitoes and rainfall [8,9], increased transmission and temperature [10], and vegetation density and malaria seasonality [11,12].

In late 2000, an epidemic of malaria from *Plasmodium falciparum* occurred in Burundi, with reported attack rates exceeding 200% and an estimated annual malaria-specific mortality of 1.6% (95% CI 0.9–2.8%) in children under five years of age [13]. The present study focuses on the province of Karuzi,

in the highlands of Burundi. The hypothesis stated in this paper is that malaria incidence in a particular month can be predicted by rainfall, temperature and vegetation density – as factors that determine the density and infectivity of *Anopheles* mosquitoes – and the malaria incidence in the preceding month – as an estimator of the human reservoir of the parasite and of population susceptibility. The objective of this work was to study the relation among these variables to develop a predictive model that can forecast the incidence of malaria with reasonable reliability using the reported case rate, rainfall, temperature and vegetation density.

Methods

Study Area

Karuzi is a province in the central-eastern part of Burundi, at an altitude of 1500–1900m. The province has a tropical climate characterized by a rainy season from October through April and a dry season from May through September, with mean annual minimum temperatures of 10.5–13 °C and maximum temperatures of 25.5–28.5 °C. Vegetation in the province consists primarily of palm and banana trees, with pine forests in the hills and cereal crops in the valleys. The mean NDVI is 0.36 from July through October and 0.53 from November through June. The population of Karuzi is 302,062, and the province is subdivided into seven communes. The health infrastructure consists of one 100-bed hospital and 11 health centers with a total of 311 beds [14].

Data collection

Incidence of malaria. A case of malaria was defined as a patient seeking medical attention with fever over 38°C and no signs of acute respiratory infection, urinary infection, otitis, meningitis, measles or abscesses. This is the definition for a “case of malaria” used in all Burundi health facilities at the time of the study and for notification purposes. No changes of this definition were performed during the study period. Only 5–20% of clinical cases had microbiological confirmation in non-epidemic periods and no more than 2% during outbreaks, depending on the health facility. The health services compile all notifications of malaria consultations on a monthly basis. The cumulative number of notifications is as the numerator for the incidence rate, and the denominator is the total population of the province according to the population census adjusted for the growth factor which is 1.32 for the period 1995–2000

and 3.29 for the period 2000-2005 [15]. For this study there were used the 1997-2003 series of these incidence rates per 100 inhabitants of Karuzi.

Rainfall. Monthly cumulative precipitation for 1997-2003 was obtained from the Karuzi meteorological station of the Burundi Geographic Institute, measured in millimeters of rain fallen.

Temperature. Minimum and maximum monthly temperatures for 1997-2003, measured in degrees centigrade, were obtained from the same source as the rainfall data.

Vegetation density. The mean NDVI per month in Karuzi for 1997-2003 was obtained from images taken with the Advanced Very High Resolution Radiometer (AVHRR) sensor on board the National Oceanographic and Atmospheric Administration satellites, with a resolution of 8 km, on a scale of 0–0.7 [16].

Epidemiological assumptions

The relation between malaria transmission and various factors was described by MacDonald in 1957 [17]. The main factors affecting transmission are vector population density, transmission capacity (based on vector survival and duration of the extrinsic incubation period - EIP) and immunity of the susceptible human host. Other factors such as strain virulence are of negligible importance. Of the meteorological data available in this study, rainfall influences the vector population (by increasing the capacity of larva production and maturation) and is reflected in the vegetation index, and temperature influences the transmission capacity (with higher temperatures shortening the EIP). This hypothesis is based on the fact that in tropical areas at altitudes over 1200m, the most important factor limiting malaria transmission is the minimum temperature, because parasite development (sexual reproduction and development of sporozoites) is interrupted at temperatures lower than 16°C. Generally, there are tropical areas between 25N–25S latitudes, at elevations of 1000-2000m that have enough rainfall to maintain abundant marshy areas where the vector larvae develop, so that rainfall is often not the limiting factor. In epidemic situations, some of the factors that could plausibly explain fluctuations in transmission are: 1) higher minimum temperature, permitting prolongation of seasonal transmission and a “staircase” effect of repeated superinfections with increased parasitemia and anaemia up to clinical thresholds; 2) higher maximum temperature, shortening the EIP and producing an exponential effect on vector transmission capacity; 3) more abundant rainfall, with a consequent increase in vegetation density, resulting in a larger

vector population and a linear increase in transmission, and 4) increased population reservoir of the parasite, which induces increased speed of transmission.

Modelling assumptions

Taking the above-mentioned epidemiological assumptions into account, the following general form of the model is proposed to estimate the expected malaria incidence rate: let I_t represent the malaria incidence rate in month t ; R_t is the cumulative level of precipitation for that month; T_t is either the mean minimum temperature or mean maximum temperature for that month; V_t is the mean vegetation density for that month, p is the seasonal period of oscillation for the previous three variables; and, I_{t+k} is the malaria incidence rate for a future month that is k months from t . Then, the relation of influence among these variables, remain as follows:

$$\sum \alpha_t * \sum \beta \sin [(2\pi/p)R_t * T_t * V_t] \longrightarrow I_{t+k} \quad (1)$$

This relation expresses that a linear or cumulative combination of previous values of the incidence rate, as an estimator of population reservoir, and the cumulative combination of past levels of rain, temperature and vegetation density, as estimators of vector capacity, combine to influence future values of the incidence rate. The term that includes rainfall, temperature and vegetation density implies that the malaria incidence oscillates with a period that is proportional to their common seasonality. In expression (1) α is the linear regression coefficient for the incidence rate, and β is a parameter that determines the amplitude of seasonal oscillation estimated by regression. The use of $*$ as an operator to link the components expresses the lack of *a priori* knowledge of how they are interrelated – interrelations that will be determined by trial and error. The model combines all those terms having significant autocorrelation and cross-correlation coefficients with the incidence rate in their corresponding lags at a significance level of $p \leq 0.05$.

Data processing

The following steps were carried out: a) exploration of serial incidence rates, temperatures, precipitation and vegetation, to identify regularities; b) trend analysis and periodogram of the incidence rate with Fast Fourier and Tukey Transforms to identify the periodic oscillations to be modeled, so the last seasonal periods sub-series gets separated for validation purposes, shortening also the rainfall, temperature and vegetation series accordingly; c) correlograms of the simple autocorrelation function (ACF) and partial

autocorrelation function (PACF) for the incidence rate, with lags equal to their period of oscillation. Identification, adjustment and evaluation of the autoregressive integrated moving average (ARIMA) equation that explains the rate by its previous values, to use as a term in model (1); d) periodograms with Fast Fourier Transform of serial rainfall, temperature and vegetation, to identify seasonal oscillations and their period p in (1), and cross-correlations of these three data series with the ARIMA residuals in the serial incidence rate to identify lags in the influence; e) combination of ARIMA terms and oscillatory component to shape model (1), and estimation of the linear regression coefficients of the terms and goodness-of-fit of the model; f) successive entry in the model of serial incidence rates, rainfall values, temperature and vegetation, in their corresponding lags, to obtain the expected malaria incidence rates for each point of the temporal window of the series; g) the model was tested using the sub-series of malaria incidence rates separated, and its reliability was tested by comparing each predicted rate with that observed for the corresponding month.

The reliability criteria for the forecast consisted in verifying that: i) the difference between the predicted and observed value is white noise, or a normal random variable with a mean of 0 and standard deviation of 1; the randomness of the difference is tested based on the periodogram of the data and the runs test, and normality is tested with the histogram and the Kolmogorov-Smirnov test; ii) the differences do not exceed the limits of the 95% confidence interval by more than 5%; values falling outside the confidence interval are counted in the scattergram of the difference (y axis) with respect to the observed rate (x axis); and iii) the differences do not tend to increase or decrease when the observed rate increases, that is, the precision of the forecast does not depend on the magnitude of the rate. To test this, the correlation between the difference and the observed rate is estimated by the Pearson linear correlation coefficient. Trend analysis is used to test the statistical significance of the slope of the trend of the difference with respect to the observed rate.

The images of the vegetation index were processed using WinDisp 4. Data processing was performed using the statistical packages SPSS™ 13.0 from SPSS Co., and Statgraphics Plus® 5.1 from Statistical Graphics Co. A 2-tailed significance level of 0.05 was established for all tests.

Results

Exploration of the malaria rate, precipitation, temperatures and vegetation for 1997-2003 shows no clear trend, and suggests a seasonal dependency in the series, with a 6-month period for the rate, and a 12-month period for rainfall, temperatures and vegetation, indicating a rhythmic oscillation of the four variables (Figure 1).

According to the results of the trend analysis and periodograms, the rate shows no trend or periodic oscillation. The 1997-2001 period is taken as base series for the incidence rate, and the same for rainfall, temperature and vegetation, leaving as complementary the 2002-2003 period for model validation. The next steps of the analysis are performed on the 1997-2001 period. The correlograms of the rate show a non-seasonal configuration with significant coefficients only in lag 1 (ACF=0.82, PACF=0.82, both $p<0.05$) indicating that ARIMA model (1,0,0) represents the influence of each value of the rate on the following one.

The cross correlation function between monthly values of the incidence rate and temperature for twelve lags in the 1997-2001 derivation model period, only showed statistical significance in the first lag, with a coefficient of 0.25 (95%CI:0.02,0.48) for the mean minimum temperature, and a -0.16 (95%CI: -0.49, -0.02) for the mean maximum temperature. The periodograms of serial precipitation, temperature and vegetation show 12-month seasonal oscillations, therefore term (1) of the model takes the form $\beta \sin(0.52 R_t T_t V_t)$. Cross correlation of this term with the residual left in the rate by ARIMA(1,0,0) shows that only the lag 1 coefficient is significant, therefore the environmental influence on the malaria rate becomes $\beta \sin(0.52 R_{t-1} T_{t-1} V_{t-1})$. After adding the autoregressive term and the term representing seasonal influence of the environmental variables, and adjusting by linear regression, the model acquires the final form:

$$I_t = 0.80I_{t-1} + 0.99\sin(0.52R_{t-1} T_{t-1} V_{t-1}), \quad (2)$$

where I_t is the rate for any month t , I_{t-1} is the observed rate in the preceding month, R_{t-1} is the cumulative rainfall in the preceding month, T_{t-1} is the mean maximum temperature of the preceding month, and V_{t-1} is the mean vegetation density in the preceding month.

This model explains a substantial percentage of the observed variability in the malaria rate ($R^2_{\text{adj}}=82\%$, $F=165$, $df=2$, $p<0.0001$) with a coefficient of 0.80 for the autoregressive term and 0.99 for the environmental term (Table 1). The model leaves a base rate residual in the form of white noise which is normally distributed with a mean of 0 and standard deviation of 0.98.

The values predicted by the model and the observed values for the malaria incidence rates in 1997-2001 are shown in Table 2 and graphically in Figure 2. And the same values for the 2002-2003 period are shown on Table 3 and Figure 3. Analysis of the difference between the observed and predicted values of the malaria rate shows a periodogram with notable amplitudes in the whole frequency range; both this result and that of the runs test show typical white noise behaviour. The histogram of the differences and the Kolmogorov-Smirnov test indicate that this noise closely follows a normal probability distribution with a mean of -0.1 and standard deviation of 1.2 .

Figure 4 shows a scatterplot of the difference between the predicted and observed rates with respect to the observed rate, with the arithmetic mean and 95% confidence interval for the difference. About 4.8% (4/83) of the differences are above the 95% confidence interval of ± 4 cases per 100 inhabitants, and 2.4% (2/83) are below. The correlation between the difference and the observed rate is 0.03 ($p=0.451$), and the slope of the trend of the difference with respect to the observed rate is 0.02 ($p=0.967$).

Taken together, these results suggest that the model can adequately forecast the monthly malaria incidence rate.

Discussion

The model constructed in this work attempts to provide a simple tool to obtain a reliable estimate of the expected incidence of malaria one month in the future based on the observed incidence rate and a combination of climatic factors (temperature, rainfall and vegetation index) for the current month. This procedure is based on the hypothesis that the incidence rate in any particular month, provided there are no major variations on access to health services such as changes in user fees or in the criteria used for clinical and/or parasitological diagnosis, is an excellent estimator of the parasitic reservoir in a population of unstable malaria transmission, and is the most important factor affecting the rate during the following month.

Malaria Early Warning Systems (MEWS) usually monitor meteorological conditions such as rainfall and temperature; and early detection is based on routine clinical surveillance. Roll Back Malaria (RBM) has supported the development of a simple tool to monitor epidemic risks in marginal transmission areas based on anomalies in rainfall and temperature as identified from satellite observations and predictions point to at risk areas where epidemics might occur around six weeks after the detected meteorological change (the risks are displayed on maps which are updated every 10 days and can be freely accessed via the RBM or Africa Data Dissemination Service web sites). This is working well in Southern Africa but has not yet proven to be accurate in highland areas [18].

Factors related with population vulnerability are also critically important in malaria transmission. The presence of parasite resistance to the usual antimalarials and to insecticides, population movements and the presence of other underlying infections (e.g., HIV) are responsible for a large part of the variability in the incidence of malaria. Including these factors in models to predict malaria incidence is complex and not yet well understood. This has led some authors to develop models in which incidence rates are standardized with respect to non-climatic variables so that the influence of climate on fluctuations in the malaria rate can be seen more clearly [19].

The model derived in this paper implicitly assumes population vulnerability factors in the term influence of the malaria rate in the preceding month, combining it with influence of the climatic variables as factors predisposing transmission. Incidence in children less than five years of age may be a more accurate proxy for reservoir load as this age group bears the major charge of gametocytes. The results show the relation of the incidence rate with rainfall and vegetation density in the preceding month. A number of authors have found a strong correlation between the incidence rate and variations in these environmental variables during several preceding months [20], or with interannual variations in these variables [19, 21]. The model derived in the present study uses the absolute value of rainfall and vegetation density, assuming that these factors have a directly proportional influence on vector density and capacity with a one month interval, which is sufficient to complete the incubation interval or minimum generation time: the complete gametocyte-to-gametocyte cycle.

A strong correlation between the incidence rate and the maximum temperature in the preceding month was found; however, no association was seen with the minimum temperature. An explanation for this

finding could be that the mean minimum monthly temperature may consistently exceed the level needed for a viable sexual cycle of the parasite in the vector. Thus, the slight fluctuations observed at temperatures higher than that level do not have a significant influence on the extrinsic incubation period, in contrast to what occurs with the maximum temperature. The situation may be different in higher altitude areas, where variations in the minimum temperature under 10°C could block the sexual cycle of *P. falciparum*, and significantly affect incidence levels and cycles, population immunity and the age-distribution of cases.

Extrapolation of the results obtained in this work can neither be affirmed nor ruled out to other areas of equal altitude for a particular latitude (where rainfall is an important factor) or even for similar latitudes with different epidemiologic factors, for example, the parasite species and the characteristics of the local vector species. Other authors who have developed transmission models have noted the importance of maximum ambient temperature in malaria transmission in certain areas [22]. The model created by Loevinsohn [20] for an area of unstable malaria transmission in Rwanda included minimum temperature in the preceding one and two months, and rainfall in the preceding two and three months, and was found to explain a considerable part of the variability in malaria incidence. This author did not take into account the influence of the malaria incidence rate in the preceding month. In the method used by Abeku et al [23], the variable malaria incidence was log transformed to avoid the potential problems related with techniques that assume normally distributed data. However, it seems that this procedure reduces the sensitivity and the transparency of the resulting model.

This study is subject to various limitations. The first is the assumption that data collection methods did not change during the study period; in a 7-year period there could well have been changes in the way cases were reported and registered. The second limitation arises from the definition of a case as notification of a patient consultation for malaria without microbiological confirmation in most cases, which affects the representativeness of the system. In this regard, what is important is not to represent the volume of what is really occurring, but rather the upward or downward movements that can be observed with the historic stability of this form of reporting.

Another limitation is that rainfall and temperature data were gathered in the only station with measuring instruments located in the same place. It is true that the geographical diversity of Burundi can mean a limitation due to fluctuation of these variables in small distances, but it was accepted to gather these data

for the following reasons: a) the record of these variables from 1997 to 2003 has remained uniform, with the same measurement instruments, the same calibration and the same precision; b) impossibility to have access to instrumental records in different parts of the Karuzi province during the research period; and c) other authors have used environmental variables with similar or greater space resolution than the one used for this research in environments with similar geographical diversity to study its influence in the epidemiology of transmissible diseases and / or creation of incidence prediction models bearing in mind such variables [19,24]. The fourth limitation is that in the model created the minimum surveillance period for the detection of substantial variations in the incidence is one month. As with most epidemiological surveillance systems in rural areas of Africa, it is very difficult to obtain weekly reporting of malaria cases, which would permit monitoring of shorter time intervals and an earlier system of alert; this is what health facilities in these areas should perform for an opportune surveillance. Teklehaimanot et al [25] have proposed and evaluated these types of models using as entry data weekly reports of both malaria cases and the percentages of positive parasitemia in areas of Ethiopia, but their models do not take into account the influence of climatic factors, which are difficult to obtain with this periodicity.

Despite these limitations, the model derived in this paper may give a more accurate prediction of malaria epidemics by taking into account a readily available proxy (previous month incidence) for malaria reservoir, combined with key environmental factors. However, that information would narrow the prediction time of six weeks of the environmental-based MEWS and would require improved communication and reaction strategies.

Conclusions

In summary, in this paper it has been developed a model to predict the expected incidence of malaria in a highland area of Africa one month in the future based on the observed incidence rate and a combination of climatic factors (temperature, rainfall and vegetation index) for the current month. Although the model is reasonably reliable, especially with regard to the magnitude of the prediction, it requires active field evaluation to test its behaviour in real life situations. The model is open to modification to try to achieve adequate and timely forecasting of malaria epidemics, with the ultimate aim of reducing the suffering caused by this disease in inhabitants of the African highlands.

Authors' contributions

AGE conceived and coordinated the study, participated in the design, was involved in the interpretation of results, and helped to draft the manuscript. AO participated in the design of the study and assisted in drafting the manuscript. MVH made data available in collaboration with the Ministry of Health of Burundi, was involved in the initial design of the study and critical review of the manuscript. AAJ participate in the conception, performed the statistical analysis, was involved in the interpretation of results and participated in drafting the manuscript. All authors have read and approved the submitted version of the manuscript.

Acknowledgements

Our thanks to the Ministry of Health of Burundi and the field personnel of Médecins Sans Frontières for their help and cooperation in carrying out this work. We also thank Dr. Juan E. Garay Amores of the DG Development, European Commission, for his contribution to the initial study conception and for critical reading of the first draft of the manuscript; and Mrs. Elena Ojeda Ruiz de Luna, librarian of the Hospital NS Candelaria, Tenerife, for her invaluable assistance in obtaining the bibliographic references.

References

1. WHO/UNICEF: **The world malaria report 2005**. Geneva: World Health Organization, 2005.
2. WHO: **The World Health Report 2004: Changing History**. Geneva: World Health Organization, 2004.
3. Nájera JA, Kouznetzov RL, Delacollette C: **Malaria epidemics. Detection and control, forecasting and prevention**. WHO/MAL/98.1084. Geneva: World Health Organization, 1998.
4. Worrall E, Rietveld A, Delacollette C: **The burden of malaria epidemics and cost-effectiveness of interventions in epidemic situations in Africa**. *Am J Trop Med Hyg* 2004, **Suppl 2**:136–140.
5. WHO: **Malaria Epidemics: Forecasting, Prevention, Early Detection and Control. From policy to practice. Report of an Informal consultation, Leysin, Switzerland 8–10 December 2003**. Geneva: World Health Organization, 2004.
6. WHO: **Malaria Early Warning Systems: concepts, indicators and partners: A framework for field research in Africa**. Geneva: World Health Organization, 2001.
7. WHO: **Final report on the 3rd meeting of the RBM Technical Resource Network on Epidemic Prevention and Control**. Geneva: World Health Organization, 2002.
8. Kilian AHD, Langi P, Talisuna A, Kabagambe G: **Rainfall pattern, El Niño and malaria in Uganda**. *Trans R Soc Trop Med Hygiene* 1999, **93**:22–23.
9. Hay S, Were E, Renshaw M, Noor AM, Ochola S, Oluosanmi I: **Forecasting, warning, and detection of malaria epidemics: a case study**. *Lancet* 2003, **361**:1705–1706.
10. Abeku TA, van Oortmarssen GJ, Borsboom G, de Vlas SJ, Habbema JD: **Spatial and temporal variations of malaria epidemic risk in Ethiopia: factors involved and implications**. *Acta Trop* 2003, **87**:331–340.
11. Thomson MC, Connor SJ, Milligan PJW, Flasse S: **Mapping malaria risk in Africa—what can satellite contribute?** *Parasitol Today* 1997, **8**:313–318.
12. Hay SI, Snow RW, Rogers DJ: **From predicting mosquito habitat to malaria seasons using remotely sensed data: practice, problems and perspectives**. *Parasitol Today* 1998, **14**:306–313.
13. Guthmann JP, Bonnet M, Ahoua L, Dantoine F, Balkan S, van Herp M, Tamrat A, Legros D, Brown V, Checchi F: **Deaths rates from malaria epidemics, Burundi and Ethiopia**. *Emerg Infect Dis* 2007, **13**:140–143.

14. Legros D, Dantoine F: *Epidémie de paludisme du Burundi. Septembre 2000–Mai 2001*. Paris: Epicentre, 2001.
15. United Nations Population Division: **World Population Prospects: The 2006 Revision**.
[<http://esa.un.org/unpp>].
16. Africa Data Dissemination Service: **Dekadal Normalized Difference Vegetation Index**.
[<http://earlywarning.usgs.gov/adds>].
17. MacDonald G: *The epidemiology and control of malaria*. London: Oxford University Press, 1957.
18. Grover-Kopec E, Kawano M, Klaver RW, Blumenthal B, Ceccato P, Connor SJ: **An online operational rainfall-monitoring resource for epidemic malaria early warning systems in Africa**. *Malar J* 2005, **4**:6.
19. Thomson MC, Mason SJ, Phindela T, Connor SJ: **Use of rainfall and sea surface temperature monitoring for malaria early warning in Botswana**. *Am J Trop Med Hyg* 2005, **73**:214–221.
20. Loevinsohn ME: **Climatic warming and increased malaria incidence in Rwanda**. *Lancet* 1994, **343**:714–718.
21. Zhou G, Minakawa N, Githeko AK, Yan G: **Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands**. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101**:2375–2380.
22. Hoshen MB, Morse AP: **A weather-driven model of malaria transmission**. *Malar J* 2004, **3**:32.
23. Abeku TA, De Vlas SJ, Borsboom GJ, Tadege A, Gebreyesus Y, Gebreyohannes H, Alamirew D, Seifu A, Nagelkerke NJ, Habbema JD: **Effects of meteorological factors on epidemic malaria in Ethiopia: a statistical modelling approach based on theoretical reasoning**. *Parasitology* 2004, **128**:585–593.
24. Craig MH, Kleinschmidt I, Nawn JB, Le Sueur D, Sharp BL: **Exploring 30 years of malaria data in KwaZulu-Natal, South Africa: Part I. The impact of climatic factors**. *Trop Med Int Health* 2004, **9**:1247–1257.
25. Teklehaimanot HD, Schwartz J, Teklehaimanot A, Lipsitch M: **Alert threshold algorithms and malaria epidemic detection**. *Emerg Infect Dis* 2004, **10**:1220–1226.

Tables

Table 1: Regression modelling results

Model term	Regression Coefficient	SE	95% CI	p-Value
I_{t-1}	0.80	0.01	0.68 – 0.95	<0.0001
$\sin(0.52R_{t-1} \times T_{t-1} \times V_{t-1})$	0.99	0.19	0.97 – 1.00	<0.0001

SE: Estimated regression coefficient standard error

95%CI: Confidence interval at 95% level for estimated regression coefficient

Table 2: Expected malaria incidence by forecasting model and observed monthly malaria notification rates per 100 inhabitants of Karuzi, Burundi, in the derivation period 1997-2001.

Month	Expected	Observed	Month	Expected	Observed
Jan 1997	---	1.7	Jul	8.5	6.9
Feb	1.4	1.6	Aug	6.5	4.4
Mar	3.2	1.7	Sep	5.5	5.7
Apr	1.7	2.2	Oct	5.5	7.6
May	1.9	2.3	Nov	8	8.9
Jun	3.3	3.8	Dec	7.9	8.1
Jul	3.6	4.9	Jan 2000	8.2	7.9
Aug	4.9	2.1	Feb	7.8	6.5
Sep	1.7	1.9	Mar	7.2	4.2
Oct	3.5	2.3	Apr	4	3.5
Nov	1.9	2.4	May	3.4	6.5
Dec	3.8	2.8	Jun	5.2	10.4
Jan 1998	2.6	2.7	Jul	9.3	6.8
Feb	2.2	4.1	Aug	6.5	5.6
Mar	5	4.1	Sep	5.5	5.4
Apr	3.5	4	Oct	4.3	9.5
May	4.2	2.3	Nov	7.7	41.6
Jun	1.8	2.7	Dec	34.5	42.2
Jul	3.3	2.4	Jan 2001	34.4	35.3
Aug	2.9	2.1	Feb	29.4	24.4
Sep	2.7	2.8	Mar	21.4	25.9
Oct	3.9	3.4	Apr	22.4	13.2
Nov	3	4.3	May	12.2	11.4
Dec	4.3	4.2	Jun	9.8	7.7
Jan 1999	5.3	4.5	Jul	7.2	6.2
Feb	4.1	3.8	Aug	6.6	6
Mar	5	4.1	Sep	5.5	4.3
Apr	3.6	2.2	Oct	5.2	5
May	2.9	5.6	Nov	5.9	5.9
Jun	5.5	9.4	Dec	4.8	6

Table 3: Expected malaria incidence by forecasting model and observed monthly malaria notification rates per 100 inhabitants of Karuzi, Burundi, in the validation period 2002-2003.

Month	Expected	Observed	Month	Expected	Observed
Jan 2002	6.2	8.4	Jan 2003	2.7	4
Feb	7.3	5.4	Feb	3.3	3
Mar	5.8	5.2	Mar	4.3	3.4
Apr	5.8	3.8	Apr	3.9	3.6
May	3.3	4.4	May	4	4.3
Jun	5.5	4.3	Jun	4.7	3.7
Jul	4.5	4.3	Jul	4	4.1
Aug	4.5	3.1	Aug	3.3	2.4
Sep	3.5	4.1	Sep	3.7	2.6
Oct	4.1	4.7	Oct	2.7	3.1
Nov	5.5	3.2	Nov	4.2	1.5
Dec	4.4	3.2	Dec	1.3	1.1

Figure legends

Figure 1: Monthly malaria notification rates (MMNR) per 100 inhabitants in Karuzi province, Burundi, from January 1997 to December 2003 (heavy bold solid line); monthly cumulative rainfall in mm (light bold solid line); maximum monthly temperature in °C (bold dashed line); minimum monthly temperature in °C (light dashed line); and normalized difference vegetation index–NDVI (light solid line).

Figure 2: Expected and observed monthly malaria notification rates (MMNR) in the derivation period 1997-2001.

Figure 3: Expected and observed monthly malaria notification rates (MMNR) in the validation period 2002-2003.

Figure 4: Scatterplot of difference between expected (by model) and observed malaria notification rates and observed incidence rate.

Figures

Figure 1

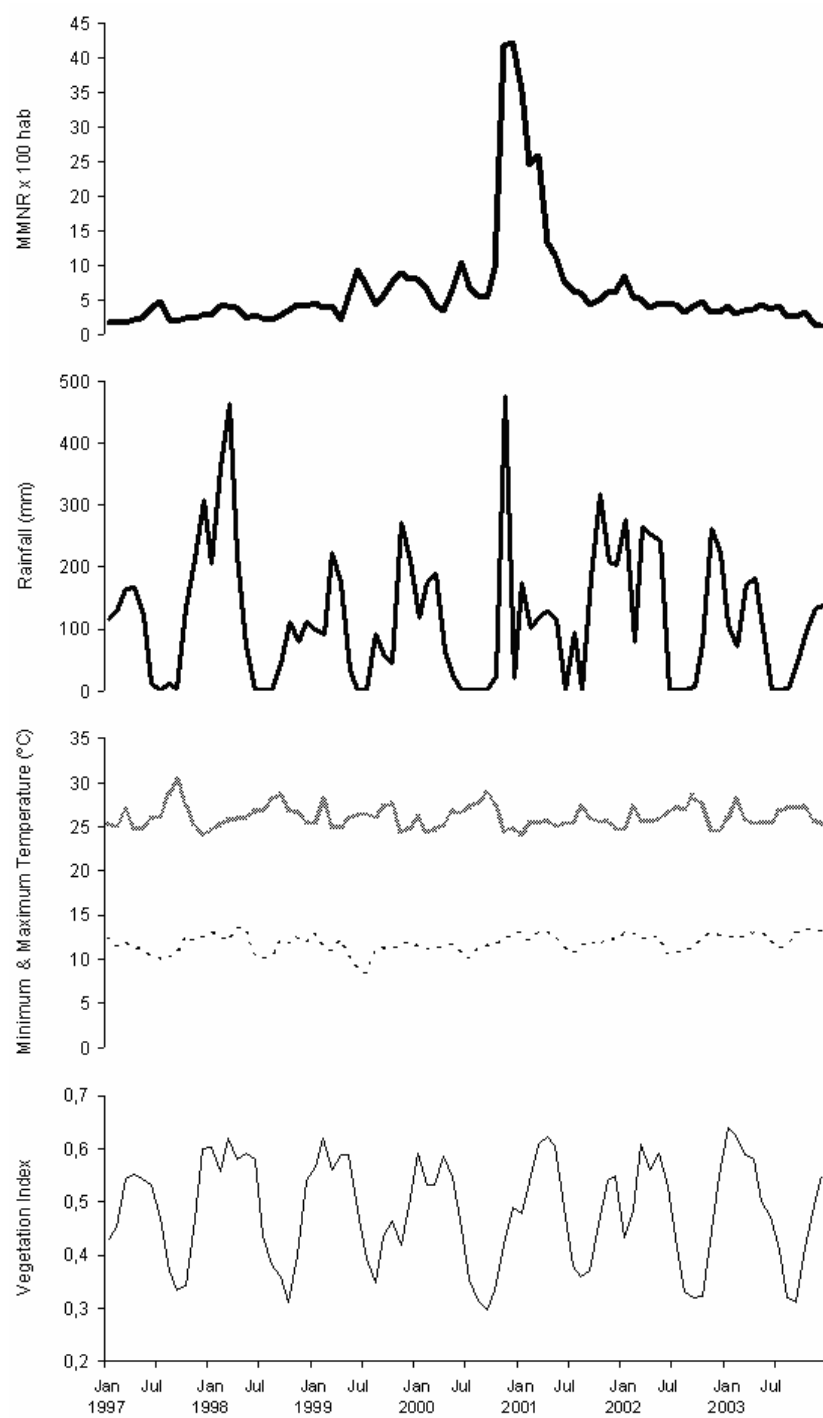


Figure 2

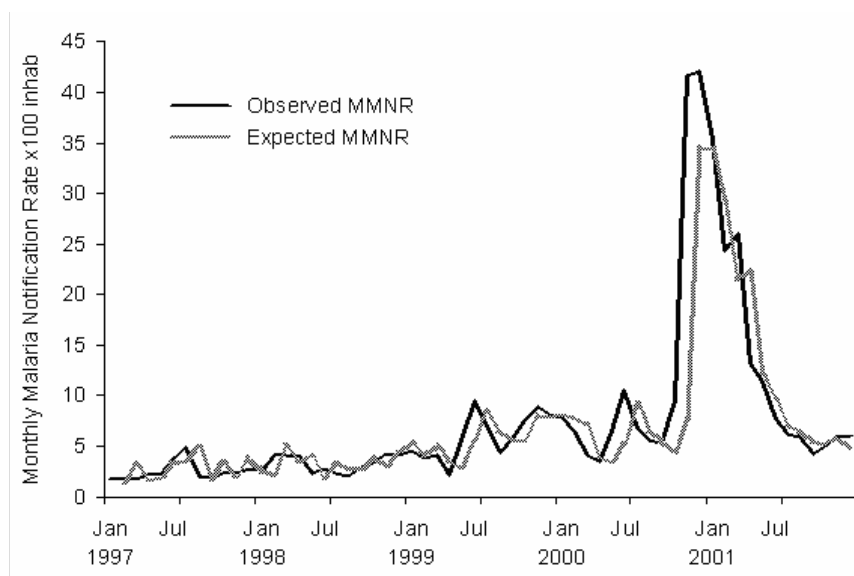


Figure 3

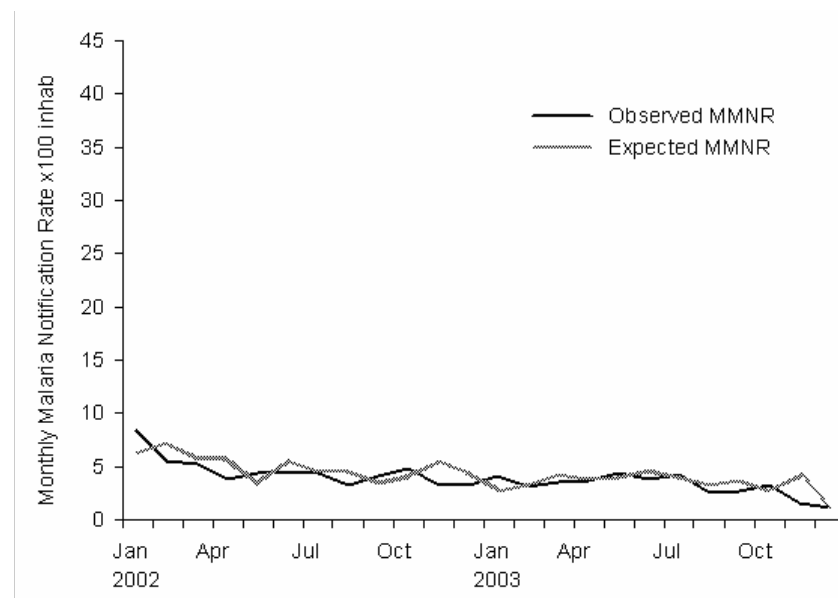


Figure 4

